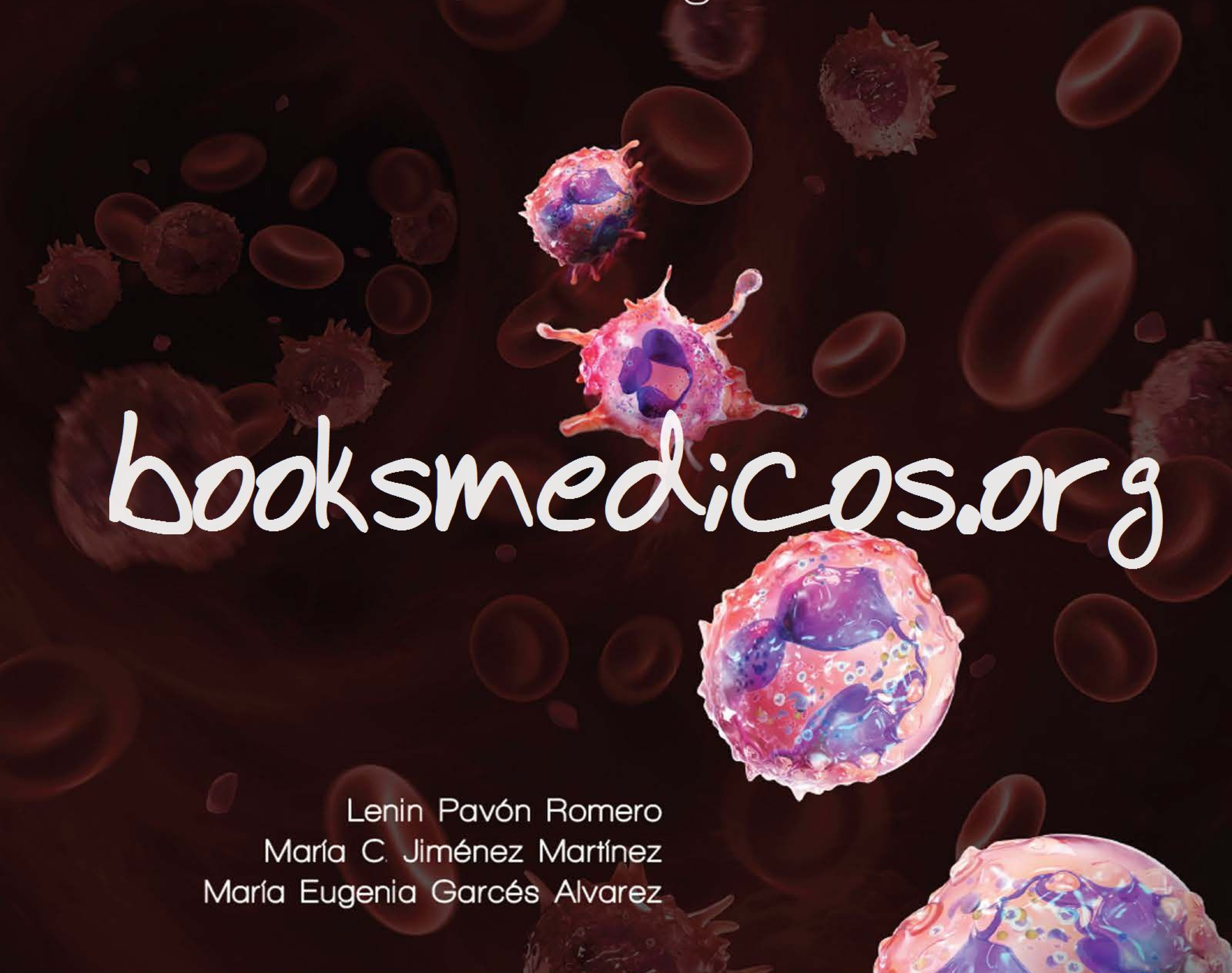
INMUNOLOGÍA

molecular, celular y traslacional



booksmedicos.org

Lenin Pavón Romero
María C. Jiménez Martínez
María Eugenia Garcés Alvarez

Wolters Kluwer

thePoint

INMUNOLOGÍA

molecular, celular y traslacional

booksmedicos.org

INMUNOLOGÍA

molecular, celular y traslacional

Dr. Lenin Pavón Romero
Jefe y Fundador del Departamento de
Psicoinmunología
Instituto Nacional de Psiquiatría, México

Dra. María C. Jiménez Martínez
Profesora Titular, Inmunología, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México.
Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología
Fundación de Asistencia Privada “Conde de
Valenciana” IAP, México.

Q.F.B. María Eugenia Garcés Alvarez
Departamento de Psicoinmunología
Instituto Nacional de Psiquiatría, México

booksmedicos.org

Wolters Kluwer
Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Av. Carrilet, 3, 6ª. planta – Edificio D -Ciutat de la Justicia
08902 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
e-mail: lwwespanol@wolterskluwer.com

Dirección editorial: Carlos Mendoza
Editor de desarrollo: Cristina Segura Flores
Gerente de mercadotecnia: Juan Carlos García
Cuidado de la edición: Olga A. Sánchez Navarrete
Ilustraciones: Jesús Mendoza M. Diseñador Gráfico
Diseño de portada: Cynthia Karina Oropeza Heredia
Diseño de interiores: Carácter Tipográfico/Eric Aguirre • Aarón León Guerrero
Impresión: RRD-Sz_China
Impreso en China

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su copyright. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades sanitarias competentes.

Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270)

Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

Reservados todos los derechos.
Copyright de la edición en español © 2016 Wolters Kluwer
ISBN edición en español: 978-84-16004-86-7
Depósito legal: M-34615-2014

Copyright © 2016 Wolters Kluwer.

Two Commerce Square
2001 Market Street
Philadelphia, PA 19103 USA

Dedicatorias

A Jorge, Carlos y Sonia Mayra por su decidido apoyo y afecto inconmensurable que hicieron posible esta obra

—La cobardía es asunto de los hombres, no de los amantes.
Los amores cobardes no llegan a amores, ni a historias, se quedan allí.
Ni el recuerdo los puede salvar, ni el mejor orador conjugar.—
Silvio Rodríguez

A mi madre, por su ejemplo de vida. A mis hijas, por ser mi luz y fortaleza.
A mi esposo, por su perseverancia y soporte.
A mis maestros, les agradezco sus enseñanzas y haber sembrado en mí
la semilla de la docencia.
A mis colaboradores de la ciencia, sin su valiente apoyo y amistad no hubiera
sido posible realizar este trabajo, gracias por creer y confiar en mí.
A mis alumnos, que día a día me transmiten su entusiasmo y juventud;
gracias a ustedes me mantengo en contínuo aprendizaje.
MCJM

Con todo mi amor y mi más profundo agradecimiento a Dany, Xim, Alessa y Fer
por lidiar con todas las ausencias, ustedes son mi motor.
Gracias por creer en mí.

A Fabiola, Lia e Ivana (Esposa e Hijas), motor y brújula de mi actividad personal y profesional.
Al Dr. Eduardo Horjales Reboredo y al Dr. Daniel Ortuño Sahagún, con cariño y agradecimiento
por sus generosas e incondicionales enseñanzas.

A mi familia: porque son mi sustento, mis motivos, mis ríos de amor, mis sendas de vida…
A Ruy, Leonardo, Luis Enrique, Adriana y Mariana. A Martha y sus vacaciones.
A mis alumnos y lectores que quieren saber más.
A nuestros alumnos pasados, presentes y futuros.
A la Q.C.B. Karina Alejandra Reyes Rosales por su contribución.
A nuestras familias, compañeros de trabajo y alumnos por ayudarnos a aprender junto con ellos.

A mi bella y amada familia Anya, Owen y Mario por su paciencia y comprensión ante tantas horas de abandono.
A mi familia científica por su inmensa ayuda.
A mi esposa e hija, padres y hermanos por siempre apoyarme.
A mi hermano "Ponchito", por seguir siendo mi motivación… desde el cielo.
A Guadalupe. A Lenin y Emilio por su decidido esfuerzo para educarme cada día.

Prólogo

Si bien la tarea de anticipar al lector sobre las bondades de un libro no es un trámite sencillo, valga este preámbulo como un intento de brindar una semblanza cabal sobre el texto de "Inmunología molecular, celular y traslacional". Concebido, quizá, a partir de un encuentro entre compañeros de ruta, el tratado que se nos ofrece constituye una fidedigna obra de consulta para quien desee ahondar en los tantísimos tópicos de la Inmunología. Desde una primera aproximación, resulta claro que el texto cumple con las expectativas de aquellos interesados en la disciplina. Todo el andamiaje que permite entender el funcionamiento del sistema inmune está muy bien explicitado sin escatimar en la información necesaria para cada situación, con un excelente cuerpo de ilustraciones lo cual facilita la comprensión y hace justicia a aquella milenaria expresión atribuida a Confucio de "vi y recordé". A la par de esta fortaleza, la obra también incursiona en cuestiones fisiopatológicas donde la respuesta inmunológica juega un rol central. Sea en la autoinmunidad y sus implicancias en medicina interna, el mundo de las infecciones tanto por bacterias como virus, hongos y parásitos; como así también la oncología, el trasplante y farmacología, con la debida mención al componente traslacional de cada caso en particular. El valor como obra referencial, consigue una justificación adicional en razón de la inclusión de temáticas relacionadas con la psiquiatría, odontología, filogenia, y el recorrido histórico hasta bien adentrado en los hitos más recientes. Existe asimismo un espacio para las técnicas empleadas en el laboratorio inmunológico y un suplemento donde se provee una información pormenorizada sobre los "*clusters*" de diferenciación. Y por cierto un tema a todas luces necesario y bienvenido como la inmunorregulación neuroendocrina. Durante mucho tiempo se pensó que el sistema inmune era autocontenido y casi independiente del resto de la economía. Relacionar la respuesta inmune con señales hormonales, cerebrales y viceversa era recibido con bastante escepticismo, hasta que la comprensión acerca de los complejos circuitos involucrados en dicha interacción puso en claro que no se trataba de elucubraciones de unos cuantos apóstatas sino de un típico proceso fisiológico.

Visto en su conjunto, el tratamiento de los temas consigue esa fluidez discursiva que allana el camino hacia el entendimiento y la secuencia de los capítulos va en esa misma dirección. Podría decirse que los conductores y los solistas se han esmerado para que la sinfonía sea ejecutada a la perfección. Seguramente porque la profesión de enseñar e investigar los ha llevado a ser no sólo guías sino también buenos exploradores.

En definitiva, nos asiste la íntima convicción para sostener que el libro se anima y lo logra. Y ya que estamos de atrevimientos por qué no hacérselo saber a la misma Inmunología. Precisamente a ti musa de nuestros afanes: ¡siéntete a tus anchas! Y por sobre todo disfruta de este presente conque tus acólitos de Tierras Aztecas y otros lares de la América Hispana te han honrado sobradamente.

Oscar Bottasso
Instituto de Inmunología Clínica
y Experimental de Rosario
Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas
–Universidad Nacional de Rosario

booksmedicos.org

Prefacio

La Inmunología y las neurociencias son dos áreas de la medicina que han experimentado un crecimiento significativo en las últimas décadas. La cantidad de nuevo conocimiento sobre las múltiples subpoblaciones linfocitarias, monocíticas, células dendríticas y células reguladoras, entre otras, así como la pléyade de nuevas funciones fisiológicas que se han descrito sobre las moléculas solubles de la respuesta inmunológica, como las citocinas, nos obliga a generar herramientas didácticas y de consulta que permitan a los estudiantes de esta disciplina tener una aproximación desde un enfoque molecular y celular, con mayor interacción entre las ciencias básicas y clínicas, integrando de forma aplicada los conceptos y fenómenos inmunológicos, de ahí que utilicemos el término "traslacional".

Esta obra tiene como principal función, permitir a los estudiantes de medicina, química, biología, veterinaria y otras ramas afines a las ciencias biológicas, un acercamiento sencillo y a su vez práctico a la Inmunología. Adicionalmente y como una fortaleza que debe enfatizarse, esta obra ha sido conformada con la contribución de connotados inmunólogos de América Latina, todos ellos con una basta experiencia en la docencia, que no sólo hacen uso cotidiano de los conceptos inmunológicos en su práctica profesional, sino que son generadores de nuevo conocimiento a través de sus investigaciones y otros son expertos en el área de atención a pacientes con enfermedades con componentes esencialmente inmunológicos. En este sentido, los autores nos sentimos profundamente orgullosos de la calidad de esta obra editorial que refleja el tiempo y la dedicación invertidos por cada uno de los involucrados.

Los temas presentados cubren los ambiciosos programas de estudio de las universidades más prestigiosas, permitiendo a los estudiantes tener en un sólo volumen la información que requieren durante su formación universitaria y que dispongan de una fuente de consulta confiable de los conceptos inmunológicos más actuales. En este mismo sentido y con la intención de tener un mayor acercamiento con los usuarios, se han generado contenidos gratuitos y en línea donde los especialistas presentan los conceptos más relevantes de los temas presentados. Adicionalmente, los autores hemos dotado a esta obra de:

Apéndices: esta sección presenta los conceptos sobre los que se fundamentan las metodologías más comúnmente usadas, así como un listado de "*Clusters of differentiation*" asociado a las bases públicas y gratuitas de "OMIM" y "UniProt", lo que permitirá al lector contar con información permanentemente actualizada. Por último y no menos importante, esta obra contiene un amplio glosario que presenta las definiciones puntuales de los términos inmunológicos más empleados.

Recuadros: algunos tópicos, por su relevancia, han sido atendidos con mayor detalle brindándoles un espacio donde se enfatiza su importancia clínica, aplicación terapéutica o relevancia conceptual, a través de una explicación acompañada de diagramas y ejemplos detallados.

Imágenes: el libro contiene numerosas ilustraciones, tablas, fotografías e ilustraciones científicas, que en su conjunto facilitan la comprensión de los conceptos plasmados y hacen atractivo y didáctico el aprendizaje de los temas.

Lecturas recomendadas: cada capítulo cuenta con una sección de lecturas recomendadas, todas ellas actuales y en general de libre acceso en línea, lo que le permite al estudiante o profesional contar con referencias que amplíen los temas presentados.

ThePoint: es el sitio web al que podrán acceder tanto estudiantes como profesores para visualizar el libro en línea, las ilustraciones diseñadas para cada uno de los capítulos, un banco interactivo de preguntas y 20 animaciones que describen de manera didáctica los procesos más complejos de la materia.

Esta obra es una valiosa contribución, única en su tipo para la formación de alumnos de medicina y áreas afines a las ciencias biológicas, que facilitará la adquisición de conceptos sólidos de Inmunología básica y clínica con un enfoque integrativo; nos sentimos profundamente orgullosos por haber alcanzado la meta, generar un libro de Inmunología hecho por inmunólogos que elimina los vicios presentes en los libros traducidos por personal no especializado en el campo.

booksmedicos.org

Colaboradores

M. en C. María del Carmen Aceves Medina
Unidad Académica de Odontología
Universidad Autónoma de Zacatecas, México
[30]

Dr. en C. Luis Alejandro Aguilera Galaviz
Docente Investigador de la Unidad Académica de Odontología
Universidad Autónoma de Zacatecas, México
[30]

Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra
Departamento de Inmunología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México
Departamento de Atención a la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) – Unidad Xochimilco, México
[6]

Dr. Rodrigo Arreola Alemón
Departamento de Genética, Dirección de Investigaciones clínicas
Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente", México
[10]

Dra. Lourdes Andrea Arriaga Pizano
Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica
Instituto Mexicano del Seguro Social, México
[5, 13]

Dr. Miguel Ángel Becerril García
Profesor-Investigador del Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Nuevo León, México
[24]

Dra. Estela Isabel Bini Bonomini
Instituto de Inmunología
Facultad de Ciencias Médicas, Argentina
Sección de Patología Experimental
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México
[20]

Dr. Rafael Bojalil Parra
Jefe del Departamento de Inmunología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México
Departamento de Atención a la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, México
[6]

Prof. Dr. Oscar Bottasso Lazareschi
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario, Argentina
[4, 23]

M. en C. María Isabel Castrejón Vázquez
Servicio de Inmunología Clínica y Alergia
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), México
[22]

Dr. Fabio Marcelo Cerban
Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología CIBICI-CONICET
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina
[7]

Dr. Arturo Cérbulo Vázquez
Hospital de la Mujer
Secretaria de Salud, México
[13]

Dr. Rommel Chacón-Salinas
Departamento de Inmunología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional (IPN), México
[1]

Dr. Francisco Raúl Chávez Sánchez
Profesor de Inmunología
Coordinador de Enseñanza de Inmunología
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México
[4]

Dra. Silvia Graciela Correa Córdoba
Departamento de Bioquímica Clínica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina
[19]

Dra. Iris C.E. Estrada-García
Departamento de Inmunología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional (IPN), México
[1, 8]

Dr. Sergio A. Estrada Parra
Coordinador del Posgrado de Inmunología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional (IPN), México
[1]

Dra. Guadalupe del Carmen Estrada Gutiérrez
Subdirectora de Investigación Biomédica
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México
[32]

booksmedicos.org

Dr. Eduardo Ferat Osorio
Servicio de Gastrocirugía y Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México
[5]

M. en C. Luis F. Flores-Ortiz
Científico Asociado I&D,
Probiomed, S.A. de C.V., México
[Apéndice A]

M. en C. María del Pilar Flores Espinosa
Investigadora en Ciencias Médicas "C"
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México
[32]

Q.F.B. María Eugenia Garcés Alvarez
Departamento de Psicoinmunología
Instituto Nacional de Psiquiatría, México
[17, Apéndice B]

Dr. Yonathan Garfias
Profesor Titular "B"
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México
[31]

Dr. Arturo Gaspar López
Alergia e Inmunología Clínica
Hospital Central Militar, México
[21]

Dr. Manuel Iván Girón-Pérez
Profesor-Investigador Titular "C"
Jefe del Laboratorio de Inmunotoxicología
Secretaría de Investigación y Posgrado
Universidad Autónoma de Nayarit, México
[33]

Dra. Gloria M. González
Jefa del Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Nuevo León, México
[25]

Dr. Romel Hernández Bello
Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Nuevo León, México
[26]

M. en C. Erick Noé Hernández Ferreira
Departamento de Psicoinmunología
Instituto Nacional de Psiquiatría, México
[Apéndice B]

Dr. Rogelio Hernández-Pando
Investigador en Ciencias Médicas "F"
Jefe de la Sección de Patología Experimental
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México
[20]

Dra. Marcela Hernández Ruiz
Departamento de Biomedicina Molecular
Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV), México
[12]

Dra. Sara Huerta Yépez
Investigadora en Ciencias Médicas "F"
Jefa de la Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas
Hospital Infantil de México Federico Gómez, México
[27]

Dr. Armando Isibasi Araujo
Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México
[5]

Dra. María C. Jiménez Martínez
Profesora Titular, Inmunología, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México.
Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología Fundación de Asistencia Privada "Conde de Valenciana" IAP, México.
[31]

Humberto Lanz Mendoza
Investigador en Ciencias Médicas "F"
Director del Área de Infección e Inmunidad
Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas
Instituto Nacional de Salud Pública, México
[33]

Ricardo Lascurain Ledesma
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México
[10]

Dra. Marcela López Medina
Departamento de Biomedicina Molecular
Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV), México
[12]

booksmedicos.org

Dra. Eunice López Rocha
Alergia e Inmunología Clínica
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México
[21]

Dr. Rubén López Santiago
Profesor de Tiempo Completo Titular "C"
Departamento de Inmunología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional (IPN), México
[16]

Dr. José Onofre López Vite
Cirujano de Trasplante, Departamento de Cirugía
Hospital General Pachuca
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México
[28]

Dr. Rosendo Luria Pérez
Investigador en Ciencias Médicas "D"
Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas
Hospital Infantil de México Federico Gómez, México
[27]

Dr. Ismael Mancilla Herrera
Investigación Biomédica
Instituto Nacional de Perinatología
Secretaría de Salud, México
[13]

Dra. Nora Ernestina Martínez Aguilar
Servicio de Inmunología
Centro Médico Coyoacán, México
[22]

Dr. Jesús Martínez Barnetche
Director del Área de Investigación en Infecciones Crónicas y Cáncer
Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas
Instituto Nacional de Salud Pública, México
[14]

Dr. Felipe Alonso Massó Rojas
Jefe del Departamento de Fisiología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México
[6]

Dr. Emilio Medina-Rivero
Científico Principal I&D,
Probiomed, S.A. de C.V., México
[Apéndice A]

M. en C. Giovanna Merchand Reyes
Departamento de Psicoinmunología
Instituto Nacional de Psiquiatría, México
[Apéndice B]

Dr. Luis Felipe Montaño Estrada
Profesor Titular "C" de Tiempo Completo
Departamento de Biología Celular y Tisular
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México
[15]

Dra. Martha Moreno Lafont
Profesora de Tiempo Completo Titular "C"
Departamento de Inmunología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional (IPN), México
[16]

Dra. Saé Muñiz Hernández
Laboratorio de Oncología Experimental
Subdirección de Investigación Básica
Instituto Nacional de Cancerología
Secretaría de Salud, México
[26]

Dr. Carlos Israel Navarro del Valle
Cirujano General, Coordinador de Trasplantes
Hospital General Valle de Chalco, ISEM, México
[28]

Dr. Vianney Ortiz Navarrete
Departamento de Biomedicina Molecular
Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV), México
[12]

Dr. Gandhi Fernando Pavón Romero
Coordinador de Investigación Clínica
Departamento de Inmunogenética y Alergia
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México
[18]

Dr. Lenin Pavón Romero
Jefe y Fundador del Departamento de Psicoinmunología
Instituto Nacional de Psiquiatría, México
[17]

Dra. Sonia Mayra Pérez Tapia
Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos (UDIBI)
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional (IPN), México
[2, 29]

M. en C. Marisol Pérez Toledo
Departamento de Inmunología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional (IPN), México
[2]

booksmedicos.org

Dr. Armando Pérez-Torres
Jefe del Laboratorio de Filogenia del Sistema Inmune de Piel y Mucosas
Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México
[3]

Dra. Saray Quintero Fabian
Unidad de Genética de la Nutrición
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
Instituto Nacional de Pediatría, México
[10]

Dr. Fernando Ramírez Jiménez
Médico Adscrito al Departamento de Inmunogenética y Alergia
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México
[18]

Dra. Erika Patricia Rendón Huerta
Departamento de Biología Celular y Tisular
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México
[15]

Dr. Jorge Revilla-Beltri
Director Médico
Probiomed, S.A. de C.V., México
[Apéndice A]

Jesús Rivera Jiménez
Coordinador de Evaluación de Inmunología
Profesor de asignatura de Inmunología e Informática Biomédica
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México
[4]

Dr. Frank H. Robledo Ávila
Centro de Patogénesis Microbiana del Instituto de Investigación
Nationwide Children's Hospital, Estados Unidos de América
[2]

Dr. Adrián G. Rosas Taraco
Departamento de Inmunología
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Nuevo León, México
[25]

Méd. Cir. Bibiana Patricia Ruíz-Sánchez
Departamento de Inmunología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional (IPN), México
[8]

Dr. Alejandro Sánchez González
Profesor-Investigador del Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Nuevo León, México
[24]

Dra. Concepción Santacruz
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México
Departamento de Córnea y Cirugía Refractaria
Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana, México
[31]

Dra. Nora Hilda Segura Méndez
Alergia e Inmunología Clínica
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México
[21]

Dra. Jeanet Serafín López
Laboratorio de Inmunología Molecular II
Departamento de Inmunología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional (IPN), México
[9]

Dra. Claudia Sotomayor
Departamento de Bioquímica Clínica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina
[19]

Dra. Cinthia Carolina Stempin
Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI-CONICET)
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina
[7]

M. en C. Moisés Talavera Paulin
Departamento de Inmunología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional (IPN), México
[8]

booksmedicos.org

Dra. Eda Tenorio Zumárraga
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México
[11]

Dr. Luis Manuel Terán Juárez
Jefe del Departamento de Inmunogenética y Alergia
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México
[18]

M. en C. Gladys Alejandra Toledo Ibarra
Posgrado en Ciencias Biológico-Agropecuarias
Laboratorio de Inmunotoxicología
Secretaría de Investigación y Posgrado
Universidad Autónoma de Nayarit, México
[33]

Dr. Rogelio de Jesús Treviño Rangel
Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Nuevo León, México
[25]

M. en C. María Eugenia Vargas Camaño
Jefa del Servicio de Inmunología Clínica y Alergia
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales del Trabajador del Estado (ISSSTE), México
[22]

Dr. Mario I. Vega
Investigador Titular "B"
Unidad de Investigación Biomédica en Enfermedades Oncológicas
Hospital de Ontología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México
[27]

Dr. Marco Antonio Velasco Velázquez
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México
[29]

Dra. María Isabel Wong Baeza
Laboratorio de Inmunología Molecular II
Departamento de Inmunología
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional (IPN), México
[9]

Dra. Wendy Xolalpa Villanueva
Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos (UDIBI)
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional (IPN), México
[29]

Dra. Lilián Yépez Mulia
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infeccionas y Parasitarias
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México
[26]

Dra. Claudia Verónica Zaga Clavellina
Jefa del Departamento de Inmunobioquímica
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México
[32]

Dr. Edgar Zenteno Galindo
Centro de Investigaciones UNAM-UABJO
Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México
[11]

booksmedicos.org

Contenido

Dedicatorias v

Prólogo vii

Dr. Oscar Bottasso

Prefacio viii

Colaboradores ix

Sección 1. Aspectos generales de la respuesta inmunológica

1. Historia de la inmunología 4

2. Características generales de la respuesta inmunológica 18

Introduccion 18
Características de la respuesta inmunológica 19
Respuesta inmunológica innata 21
Respuesta inmunológica adaptativa 27
Fases de la respuesta inmunológica adaptativa: memoria inmunológica 30
Implicaciones clínicas y terapéuticas de la respuesta inmunológica 31
Factores fisiológicos que alteran la respuesta inmunológica 33
Lecturas sugeridas 37

3. Arquitectura del sistema inmunológico 38

Hematopoyesis 38
Arquitectura de los órganos linfoides primarios: médula ósea y timo 43
Arquitectura de los órganos linfoides secundarios 53
Lecturas sugeridas 71

4. Respuesta inmunológica innata 72

Introducción 72
Barreras anatómicas y fisiológicas 72
Microbiota 73
Mecanismos de reconocimiento en la respuesta inmunológica innata 73
Lecturas sugeridas 85

5. Sistema del complemento 86

Introducción 86
Componentes del sistema del complemento 87
Vías de activación del complemento 88
Interacción del complemento con otros sistemas 95
Fagocitosis mediada por el complemento 95
Regulación del complemento 95
El complemento y la respuesta inmunológica adaptativa 96
Alteraciones en las concentraciones de los componentes del complemento 98
Sistema del complemento en enfermedades 99
El complemento en el tejido adiposo 103
Diagnóstico de trastornos del complemento 103
Modulación farmacológica del sistema del complemento 103
Lecturas sugeridas 105

6. Inflamación 106

Introducción 106
Respuestas de estrés y respuesta inflamatoria 107
Inflamación 109

booksmedicos.org

La respuesta inflamatoria 116
Resolución de la inflamación 119
Fallas en la resolución de la inflamación 124
Alteraciones en los mecanismos de reparación tisular 129
Lecturas sugeridas 131

7.
Fagocitosis 132

Introducción 132
Fagocitosis mediada por receptores y no mediada por receptores 132
Tipos de receptores de fagocitosis 133
Moléculas implicadas en la fagocitosis mediada por receptores 135
Mecanismos de daño independiente de oxígeno (enzimas) y dependiente de oxígeno (estallido respiratorio) e intermediarios reactivos del nitrógeno 135
Presentación antigénica en el contexto molecular de MHC tipo II 142
Fases críticas en el proceso de fagocitosis 143
Otros tipos de endocitosis 146
Evaluación funcional de la fagocitosis en pacientes 147
Lecturas sugeridas 149

8.
Antígenos e inmunógenos 150

Antígenos, inmunógenos y haptenos 150
Clasificación de los antígenos 150
Requisitos para que una molécula sea inmunogénica 153
Determinante antigénico o epítopo 154
Haptenos 156
Otros requisitos para que una molécula sea inmunogénica 156
Adyuvantes 157
Dosis del antígeno y vías de administración: aplicaciones clínicas 158
Lecturas sugeridas 159

9.
Anticuerpos 160

Introducción 160
Estructura química de las inmunoglobulinas 160
Dominios de inmunoglobulina 161
Clases de anticuerpos 163
Actividad biológica de las inmunoglobulinas 163
Efecto de la glicosilación en la actividad biológica de las inmunoglobulinas 167
Inmunoglobulinas séricas 167
Anticuerpos monoclonales en la investigación, la clínica y la industria 169
Lecturas sugeridas 173

10.
Reacción antígeno-anticuerpo 174

Reconocimiento del anticuerpo por su antígeno 174
Características y generación de los epítopos 175
Valencia 176
Especificidad y los paratopos 177
Afinidad 178
Avidez 180
Variables que afectan la formación del complejo Ag-Ab 181
Empleo de anticuerpos como reactivos de separación e identificación 181
Lecturas sugeridas 185

11.
Moléculas de reconocimiento antigénico y coestimulatorias 186

Introducción 186
Reconocimiento antigénico en el linfocito T 186
Estructura del TCR 187
Estructura del CD3 y su relación con el TCR 189
Presentación de antígenos no proteínicos en el contexto molecular del CD1 189
Reconocimiento antigénico por el linfocito B 192
Señalización en linfocitos B y T 193
Regulación de la expresión entre las moléculas accesorias 198
Modulación de la respuesta inmunológica a través de anticuerpos monoclonales terapéuticos 199
Lecturas sugeridas 201

booksmedicos.org

12. Complejo principal de histocompatibilidad 202

Descubrimiento del MHC en ratones y humanos 202
Organización genómica del MHC en ratones y humanos 203
Estructura de moléculas clases I y II 204
Regulación de la transcripción del MHC 206
HLA: implicaciones clínicas 210
Procesamiento de antígeno que genera péptidos presentados por MHC-I 212
Presentación de antígeno por moléculas CD1 214
Lecturas sugeridas 217

13. Linfocitos T 218

Introducción 218
Clasificación de linfocitos T de acuerdo con el TCR 219
Ontogenia de los linfocitos T 226
Maduración de linfocitos T en el timo 229
Activación de los linfocitos T 232
Sinapsis inmunológica 234
Activación de linfocitos T por superantígenos 237
Generación de memoria 237
Lecturas sugeridas 239

14. Linfocitos B 240

Introducción 240
Compromiso al linaje de linfocitos B 241
Generación de un repertorio diverso de receptores de antígeno de linfocitos B 242
Expresión del BCR y la selección negativa 243
Generación de diversidad en linfocitos y mecanismos celulares de reparación del daño al DNA 244
Maduración a linfocito B *naïve* 244
Subpoblaciones de linfocitos B maduros 245
Características generales de la respuesta humoral 245
Memoria inmunológica en los linfocitos B 251
Señalización y activación de linfocitos B 252
Tolerancia inmunológica y autoinmunidad mediada por linfocitos B 255
Lecturas sugeridas 257

15. Citocinas 258

Introducción 258
Estructura 260
Receptores 260
Interleucinas 267
Principales efectos inmunorreguladores de las interleucinas 276
Interferones o citocinas clase II 283
Factor de necrosis tumoral o TNF 284
Factores de crecimiento transformantes 285
Quimiocinas 286
Adipocinas 290
Efecto de las citocinas sobre la diferenciación de leucocitos 290
Lecturas sugeridas 297

16. Cooperación T-B 298

Introducción 298
Linfocitos B 298
Eventos tempranos en la generación de anticuerpos a antígenos dependientes de linfocitos T 300
Interacción T-B, Tfh 303
Lecturas sugeridas 313

17. Regulación neuroinmunoendocrina 314

Introducción 314
El estrés 314
Interacciones neuroendocrinoinmunológicas 315
Comunicación entre el cerebro y la respuesta inmunológica 321

booksmedicos.org

Implicaciones clínicas 330
Lecturas sugeridas 333

Sección 2. Mecanismos de daño inmunológico

18. Hipersensibilidad tipo I 336

Introducción 336
Inmunología de la hipersensibilidad tipo I 336
Células que participan en la hipersensibilidad tipo I 341
Hipersensibilidad tipo I y su implicación clínica 343
Las enfermedades alérgicas 345
Métodos diagnósticos en las enfermedades alérgicas 351
Terapéutica de las enfermedades alérgicas 354
Lecturas sugeridas 357

19. Hipersensibilidad tipos II y III 358

Clasificación de Coombs y Gell 358
Mecanismos celulares y moleculares 359
Lecturas sugeridas 371

20. Hipersensibilidad tipo IV 372

Introducción 372
Reacción a la tuberculina 373
Inflamación granulomatosa 374
Formación de granulomas 375
Fenómeno de Koch 377
Dermatitis por contacto 378
Subtipos de hipersensibilidad tardía 380
Lecturas sugeridas 381

Sección 3. Temas selectos de inmunología

21. Inmunodeficiencias 384

Introducción 384
Inmunodeficiencias combinadas (linfocitos B y linfocitos T) 384
Inmunodeficiencias humorales 386
Síndromes bien definidos 388
Síndrome de hiper-IgE 390
Enfermedades autoinflamatorias 391
Enfermedades de desregulación inmunológica 392
Defectos de apoptosis de linfocitos 393
Defectos de la fagocitosis 394
Defectos en la inmunidad innata 397
Deficiencias del complemento 397
Inmunodeficiencias secundarias 398
Desnutrición 398
Extremos de la edad 400
Diabetes mellitus 401
Medicamentos antiinflamatorios, inmunomoduladores e inmunosupresores 403
Cirugía y trauma 404
Luz UV, radiación ionizante, altura, hipoxia crónica y vuelos espaciales 404
Infección por HIV 405
Lecturas sugeridas 407

22. Autoinmunidad 408

Introducción 408
Tolerancia central, definición y mecanismos de ruptura 408
Tolerancia central y la generación de autoanticuerpos 409
Tolerancia periférica, definición y función normal 411
Factores que influyen en la pérdida de la tolerancia periférica 412

booksmedicos.org

Modelos animales en enfermedad autoinmune 417
Fisiopatología de la enfermedad autoinmune 417
Biomarcadores de pronóstico clínico y significado de la presencia de autoanticuerpos 418
Repertorio clonal 420
Mecanismos de daño inmunológico en las enfermedades autoinmunitarias 422
Características clínicas de las enfermedades autoinmunitarias órgano específicas y sistémicas 423
Enfermedades autoinmunitarias y manifestaciones clínicas relevantes 423
Terapéuticas empleadas en las enfermedades autoinmunitarias 430
Inmunomodulación 432
Lecturas sugeridas 433

23. Respuesta inmunológica a bacterias 434

Introducción 434
Respuesta a las bacterias extracelulares 435
Respuesta inmunológica a bacterias intracelulares 437
Mecanismos de evasión 440
Características inmunológicas de las infecciones bacterianas más frecuentes en Latinoamérica 442
Aplicaciones clínicas de nuevos tratamientos 446
Lecturas sugeridas 447

24. Respuesta inmunológica a virus 448

Introducción 448
El papel del interferón durante las infecciones virales 448
Mecanismos de reconocimiento viral 449
Papel de las células dendríticas y macrófagos durante infecciones virales 453
Respuesta inmunológica humoral a virus 458
Mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica 459
Modulación viral de la respuesta inmunológica 467
Vacunación 468
Lecturas sugeridas 471

25. Respuesta inmunológica frente a hongos 472

Introducción 472
Activación de la respuesta inmunológica innata en la infección fúngica 474
Mecanismos fúngicos de evasión de la respuesta inmunológica 478
Serodiagnóstico en micología clínica 481
Desarrollo de vacunas contra patógenos fúngicos 485
Lecturas sugeridas 487

26. Respuesta inmunológica a helmintos 488

Respuesta inmunológica a parásitos 488
Parásitos intestinales 491
Parásitos tisulares 493
Mecanismos de evasión molecular 495
Aplicaciones clínicas de nuevos antiparásitos 500
Resistencia a los antihelmínticos 503
Uso de parásitos helmintos como nuevos tratamientos 504
Lecturas sugeridas 507

27. Respuesta inmunológica a tumores 508

Introducción 508
Inmunovigilancia e inmunoedición de células tumorales 509
Antígenos específicos y antígenos asociados a tumores 511
Respuesta inmunológica innata contra el tumor 512
Interferones en la respuesta inmunológica contra tumores 513
Células de la respuesta inmunológica innata 513
Inmunidad adaptativa contra el tumor 515
Inmunoterapia antitumoral mediada por anticuerpos 521
Inmunoterapia antitumoral mediada por células 523
Transferencia adoptiva de linfocitos T 523
Lecturas sugeridas 525

booksmedicos.org

28. Respuesta inmunológica en trasplantes 526

Historia de los trasplantes 526
Definiciones y tipos de trasplantes 528
Indicaciones de trasplante 528
Estudios inmunológicos en la investigación del donador-receptor 531
Mecanismos de respuesta inmunológica 532
Rechazo 534
Terapia farmacológica de inmunosupresión 535
Terapias de inducción 538
Futuro de los trasplantes 538
Lecturas sugeridas 541

29. Inmunofarmacología 540

Fármacos inmunosupresores 540
Fármacos antiinflamatorios no esteroides y glucocorticoides 542
Fármacos empleados en el control de alergias 544
Vacunas 546
Preparaciones farmacológicas de anticuerpos 548
Inmunomoduladores 555
Lecturas sugeridas 557

30. Inmunología de las enfermedades bucodentales: caries y enfermedad periodontal 558

Introducción 558
La cavidad bucal como un ecosistema 559
Factores que influyen en el desarrollo de caries y enfermedad periodontal 561
Respuesta inmunológica en la mucosa bucal 561
Naturaleza de la respuesta inmunológica en la caries dental 562
Respuesta inmunológica en la enfermedad periodontal 564
Enfermedad periodontal y apoptosis 566
Enfermedad periodontal y proteínas de choque térmico 567
Inmunosenescencia y enfermedad periodontal 568
Marcadores de riesgo en caries dental y enfermedad periodontal 568
Lecturas sugeridas 571

31. Inmunología ocular 572

Introducción 572
Inmunoprivilegio ocular y su contexto anatómico 572
Mecanismos de defensa ocular y su contexto anatómico 580
Lecturas sugeridas 586

32. Respuesta inmunológica en el embarazo 588

Introducción 588
Adaptaciones de la respuesta inmunológica en el embarazo 588
Parto pretérmino y rotura prematura de membranas 593
Aplicaciones clínicas de las células troncales del cordón umbilical, la membrana fetal y la placenta 595
Lecturas sugeridas 599

33. Filogenia del sistema inmunológico 600

Introducción 600
Sistema inmunológico de los invertebrados 601
Sistema inmunológico de los vertebrados 610
Sistema inmunológico de los peces 610
Sistema inmunológico de los anfibios 613
Sistema inmunológico de los reptiles 614
Sistema inmunológico de las aves 615
Aspectos particulares del sistema inmunológico de los mamíferos 616
Lecturas sugeridas 617

booksmedicos.org

Apéndices

A.
Metodologías experimentales aplicadas en la inmunología **618**

Introducción 618
Utilización de anticuerpos como métodos de diagnóstico 618
Evaluación de la actividad biológica de anticuerpos 625
Animales modificados genéticamente 628
Lecturas sugeridas 631

B.
Listado *"Cluster of Differentiation"* ***632***


C.
Glosario **672**

Índice alfabético de materias **682**


booksmedicos.org

INMUNOLOGÍA

molecular, celular y traslacional



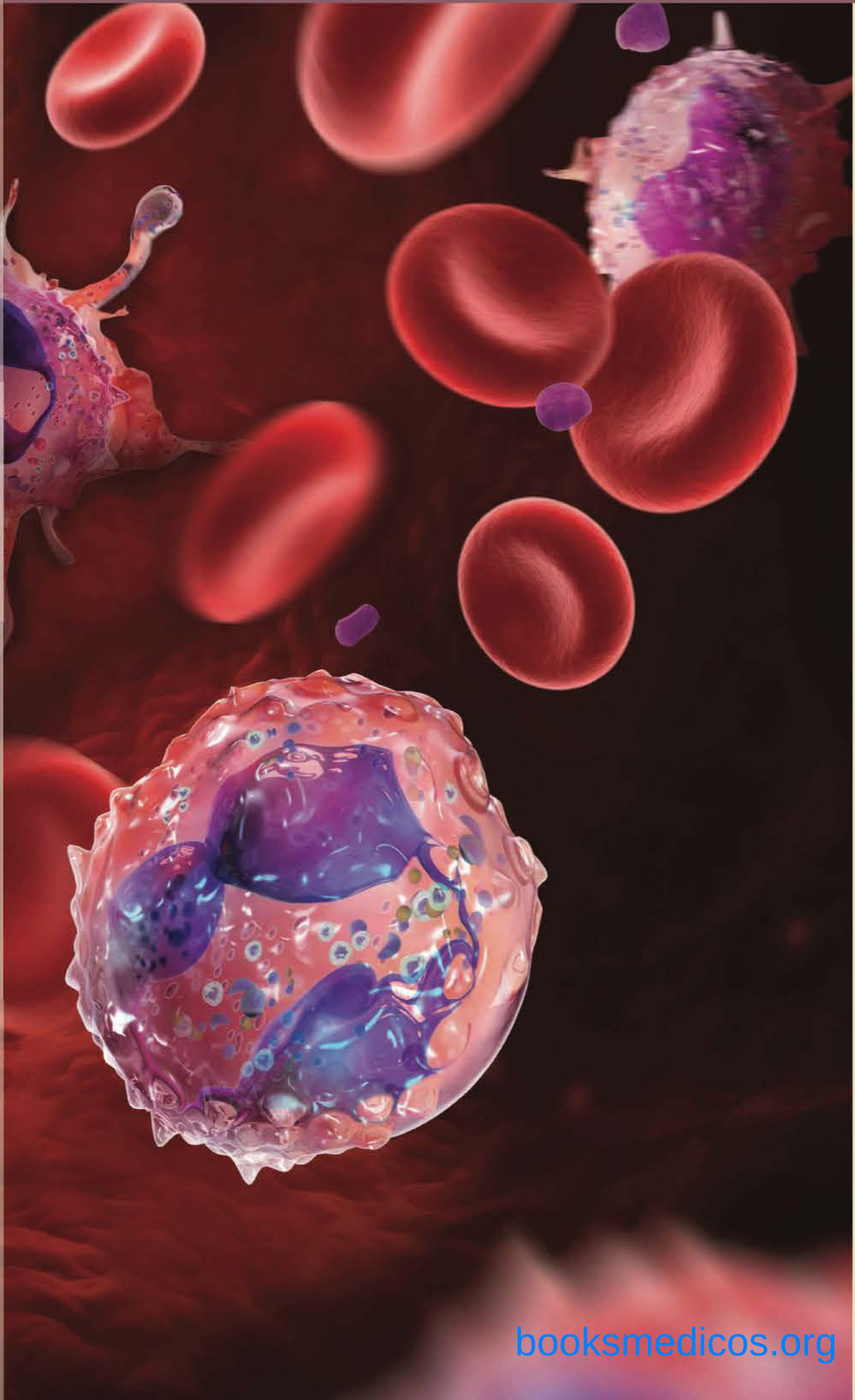
booksmedicos.org



booksmedicos.org

UNIDAD I

ASPECTOS GENERALES DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA



- 1. Historia de la inmunología
- 2. Características generales de la respuesta inmunológica
- 3. Arquitectura del sistema inmunológico
- 4. Respuesta inmunológica innata
- 5. Sistema del complemento
- 6. Inflamación
- 7. Fagocitosis
- 8. Antígenos e inmunógenos
- 9. Anticuerpos
- 10. Reacción antígeno anticuerpo
- 11. Moléculas de reconocimiento antigénico y coestimulatorias
- 12. Complejo principal de histocompatibilidad
- 13. Linfocitos T
- 14. Linfocitos B
- 15. Citocinas
- 16. Cooperación T-B
- 17. Regulación neuroinmunoendocrina

booksmedicos.org

Capítulo 1

Historia de la inmunología

Sergio Estrada Parra • Rommel Chacón Salinas • Iris Estrada García

Desde hace más de 4 mil años existe evidencia que demuestra la preocupación del ser humano por las enfermedades. De acuerdo con las creencias de aquella época, se pensaba que éstas eran causadas por castigo divino.

Aunque el concepto de inmunidad se remonta a tiempos muy antiguos, el término se deriva del latín *inmunitas*, que se refería a la exención que tenían los senadores romanos de cumplir diversos deberes cívicos y procesos legales. Con el paso de los años, el término se asoció con la protección ante enfermedades contagiosas y con la capacidad de sobrevivir a envenenamientos.

Históricamente, se atribuye al historiador y militar griego Tucídides la primera mención de la palabra protección (inmunidad) en el contexto inmunológico, ya que describió con detalle cómo, durante la guerra del Peloponeso, quienes se habían contagiado de peste y habían sobrevivido a la epidemia que hubo en Atenas en el año 430 a.C. cuidaban de los enfermos sin preocupación, sabiendo que se encontraban protegidos (inmunes) y que no contraerían la enfermedad en una segunda ocasión. Dicha epidemia está referida extensamente, ya que murieron más de 30 mil habitantes de Atenas, lo que representaba una quinta parte de la población.

En la actualidad, la inmunología es una ciencia experimental con aplicaciones clínicas; los avances en el conocimiento de los fenómenos inmunológicos se basan en observaciones experimentales de las que se obtienen resultados que, a su vez, permiten el diseño de más experimentos para producir nuevas terapias.

No cabe duda de que las enfermedades infecciosas graves tuvieron efectos devastadores sobre la población y, por esto, desde épocas tempranas se ha luchado para prevenirlas y curarlas. El primer recuento de una intervención inmunológica se dio alrededor del año 1000 de nuestra era: los chinos fueron los primeros en inmunizar a los niños contra la viruela desecando las costras de las pústulas, moliéndolas e introduciendo el polvo obtenido por vía nasal. Este procedimiento recibió el nombre de *variolización* y con él se logró un alto porcentaje de protección, aunque no estaba exento de casos de individuos que contrajeron la enfermedad y murieron, pero su número fue mínimo comparado con las muertes que produjo la enfermedad.

Esta práctica tuvo gran influencia en distintas latitudes: desde China se extendió hacia el Oeste, incluida la India (alrededor del siglo XV) y después el Cercano Oriente. La magnitud de su efecto se refleja en el caso de la esposa del embajador británico en Estambul (Turquía en la actualidad), lady Mary Wortley Montagu, quien en 1718 observó que los habitantes de Constantinopla practicaban el procedimiento introducido por los chinos, aunque con modificaciones, ya que empleaban objetos punzocortantes para aplicar directamente el polvo de las costras en la piel. El objetivo de esta modificación tenía, sobre todo, un principio cosmético: que las mujeres no contrajeran el padecimiento. Lady Mary Wortley Montagu, quien no tenía preparación médica, solicitó al médico de la embajada, Charles Maitland, que variolizara a su hijo de seis años. Al regresar a la corte británica en 1721, se dedicó a popularizar este procedimiento e inoculó a su hija de tres años, quien, al igual que su hijo, quedó protegida durante las epidemias de viruela que se presentaron ese año. El príncipe de Gales, después de observar la afectación de su familia por la enfermedad, autorizó el primer ensayo de variolización denominado "Experimento Real de

booksmedicos.org

Inmunización"; en éste se variolizó a seis presos que después fueron expuestos, o retados, con el pus de un individuo infectado. Todos los presos desarrollaron una enfermedad benigna y, después de recuperarse en su totalidad, fueron liberados. Tiempo más tarde, cinco niños huérfanos fueron variolizados y de nuevo se tuvo éxito; luego de esto, los príncipes de Gales autorizaron que se aplicara el método a dos de sus hijas. A pesar de los resultados del "Experimento Real de Inmunización", la variolización no se convirtió en una práctica común debido a la fuerte oposición de la Iglesia.

El primer paso para que el procedimiento de variolización fuera más seguro lo dio Benjamin Jesty en 1774, aunque de forma no intencionada, al inocular a su esposa con material proveniente de las pústulas de una vaca que padecía viruela bovina (causada por *Vaccinia virus* o virus vacuna); esta enfermedad es causada por un virus relacionado de forma cercana con el de la viruela humana (*variola virus*). La esposa de Jesty nunca enfermó de viruela.

El intento inicial de proteger contra la viruela en forma sistemática lo realizó el médico inglés Edward Jenner (Figura 1-1). Él observó que las ordeñadoras de Berkeley, Gloucestershire, que ya padecían pústulas en manos y brazos producidas por el virus de la viruela de las vacas (*Vaccinia*), no contraían viruela humana. Al observar con detenimiento este proceso, pudo confirmar el origen de la protección, por lo que decidió realizar el experimento que lo hizo famoso en todo el mundo. El 14 de mayo de 1796 inoculó pus de una úlcera del brazo de una ordeñadora en dos laceraciones hechas en el brazo del niño James Phipps. Seis semanas después, el 1 de julio, cuando el niño ya había desarrollado la viruela de las vacas, lo inoculó de nueva cuenta, aunque esta vez empleó material de una pústula de una persona con viruela. El niño no enfermó de viruela humana y esto reforzó la observación que Jenner había hecho acerca de las ordeñadoras. Jenner realizó 23 inoculaciones adicionales en diferentes individuos, y esto le permitió confirmar que, una vez que la persona presentaba úlceras de la viruela de las vacas, no desarrollaría viruela humana.

Jenner comunicó sus resultados en 1798 a la Royal Society of London, pero su trabajo no fue publicado debido al rechazo de varios médicos, que se mostraban recelosos ante el nuevo procedimiento. De manera afortunada, entre 1802 y 1806, y con el apoyo de 70 médicos miembros de la realeza que se vacunaron y de 30 mil libras esterlinas donadas por el gobierno, la vacunación masiva contra la viruela se inició en Gran Bretaña y en otros lugares de Europa. Para México, fue de gran importancia que en 1804 la Corona española apoyara la denominada "Real Expedición de la Vacuna", encabezada por el doctor Francisco Javier de Balmis; lo anterior permitió la vacunación de todos los individuos en las colonias españolas y, a la postre, dio inicio a una notable tradición de vacunación en México.



Figura 1-1. Edward Jenner (1749-1823).
Médico y naturalista británico, considerado por algunos como el padre de la inmunología, fue el primero que empleó el método científico para desarrollar una vacuna contra el virus de la viruela. Empleó al virus de la viruela de las vacas (*Vaccinia*) para inmunizar y proteger contra la viruela humana. Gracias a este procedimiento, en 1980 la Organización Mundial de la Salud declaró libre de viruela al mundo y se logró así la erradicación de una enfermedad infecciosa por primera vez en la historia de la humanidad. (*Edward Jenner on a tree, painting by John Raphael Smith, Private Collection, The Bridgeman Art Library*).

Los experimentos de Jenner sentaron las bases de lo que es la inmunología de hoy. El avance de esta ciencia recibió un fuerte empuje casi un siglo después, cuando se desarrolló la teoría del origen infeccioso de los gérmenes, en la que diferentes y muy connotados microbiólogos europeos, americanos y japoneses del siglo XIX tuvieron una participación muy relevante. Quizá la más destacada es la del doctor Louis Pasteur, quien (durante su trabajo en el instituto que a la fecha lleva su nombre en París) desarrolló los primeros procedimientos para prevenir enfermedades infecciosas producidas por bacterias y virus.

Louis Pasteur (Figura 1-2) popularizó en Francia el término vacunación para designar el tratamiento profiláctico desarrollado casi un siglo antes por Jenner. La historia de la inmunología y la microbiología jamás estarían completas sin las aportaciones de Louis Pasteur. Primero estudió química y con su tesis experimental demostró que las formas D- y L- del

booksmedicos.org

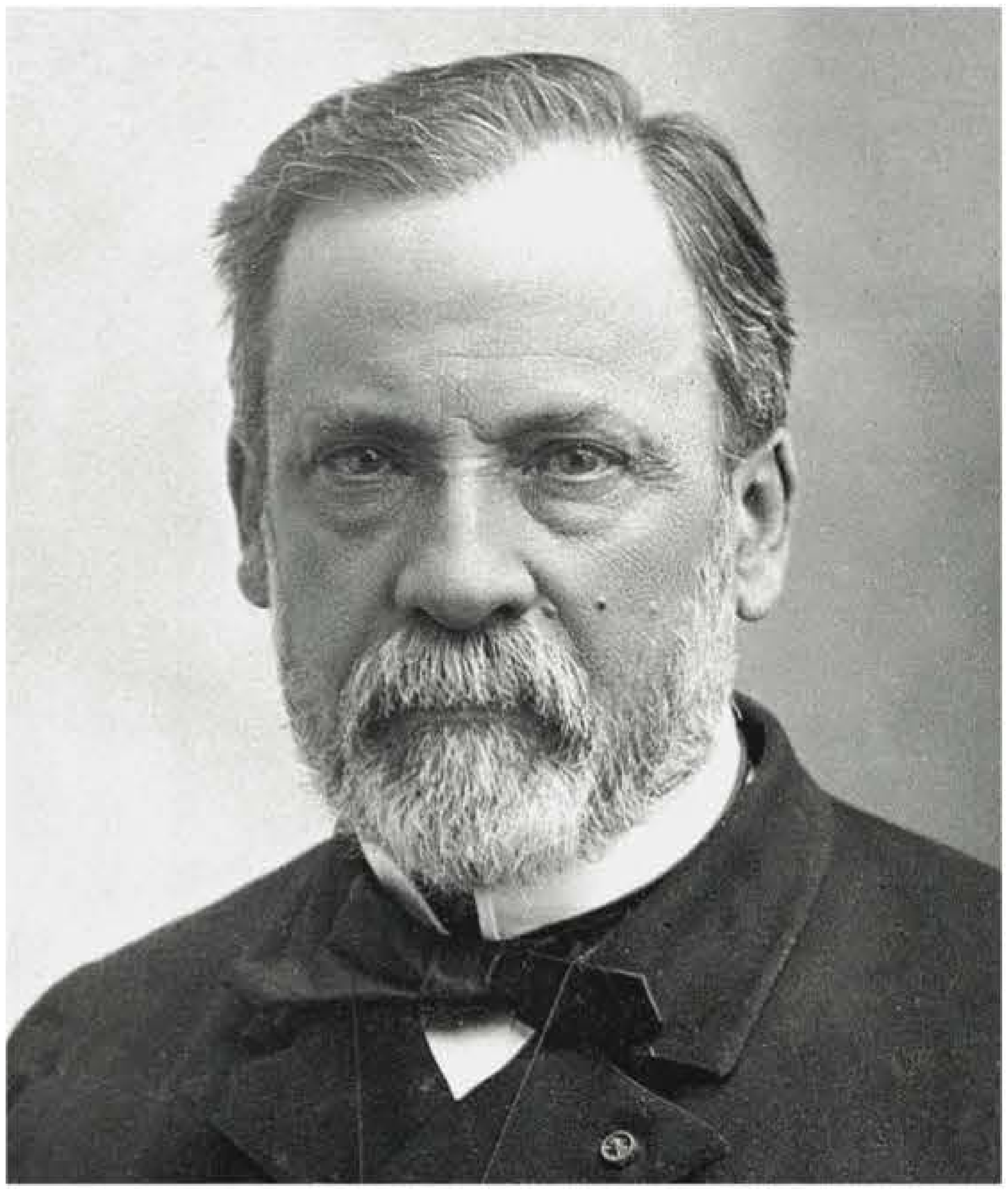


Figura 1-2. Louis Pasteur (1822-1895).
Químico y microbiólogo francés, es considerado uno de los principales benefactores de la humanidad. Dentro de sus principales contribuciones se encuentra el desarrollo de las vacunas basadas en gérmenes atenuados, incluyendo la que protege contra el cólera aviar, el ántrax y la rabia.

ácido tartárico tienen características fisicoquímicas diferentes. Pronto se interesó por la microbiología y estudió ampliamente la fermentación; sin embargo, se centró en encontrar los agentes causantes de las enfermedades infecciosas y logró demostrar que la enfermedad del gusano de seda era causada por un microorganismo. Este hecho permitió salvar la industria textil francesa.

Con el prestigio ganado, Pasteur (quien ya contaba con un grupo de colaboradores) fue invitado a estudiar una epizootia, el cólera aviar, que estaba acabando con las aves de corral. Con rapidez, logró aislar en un medio de cultivo el agente causal (*Pasteurella multocida*) y demostrar, de forma elegante, que el microorganismo aislado reproducía la enfermedad en las aves. Este hecho lo comprobó en repetidas ocasiones. El grupo de investigadores de Pasteur siguió trabajando en el aislamiento del germen y, durante sus vacaciones de verano, los cultivos del germen permanecieron sobre una mesa de trabajo alrededor de treinta días a temperatura ambiente. Al regreso de los días de asueto, Pasteur comprobó que el germen no sólo continuaba vivo, sino que, luego de que lo inoculó en gallinas, para su sorpresa éstas no murieron y sólo algunas presentaron signos leves de la enfermedad. La intuición de Pasteur hizo que se guardaran esas gallinas y que su grupo aislara de nueva cuenta el germen virulento de otras gallinas con cólera; con éste, Pasteur inoculó a las gallinas que no murieron y, para sorpresa de todos, sobrevivieron. Los controles de este experimento fueron gallinas que no habían sido inoculadas y que, al recibir el germen virulento, murieron de cólera. Con este germen que no mataba, pero sí protegía, Pasteur dispuso del primer microorganismo obtenido experimentalmente capaz de conferir protección, y lo llamó germen atenuado. Tal procedimiento fue denominado vacunación en honor y en referencia a los trabajos de Jenner. Con el germen atenuado, el grupo de Pasteur pudo proteger a las aves y salvar la industria avícola francesa.

Poco tiempo después, Pasteur fue invitado a buscar la cura de otra enfermedad que afectaba a los campesinos franceses: el ántrax o carbunco. El agente causal fue aislado por el grupo de Pasteur (*Bacillus anthracis*) y, de nuevo, se intentó atenuarlo por diferentes procesos, hasta que se logró hacerlo de forma definitiva creciéndolo a 42 °C; el bacilo atenuado fue entonces utilizado como vacuna.

A pesar del triunfo obtenido por Pasteur y su grupo, aún existían detractores de su trabajo. Esto motivó un experimento ante notario público que confirmara la efectividad de su vacuna contra el ántrax. En dicho experimento se emplearon dos grupos de animales: uno que recibió la vacuna del ántrax (bacteria atenuada) y uno testigo que no recibió agente alguno; a ambos grupos se les administró después la bacteria virulenta. El resultado fue un nuevo triunfo para Pasteur, ya que los animales vacunados sobrevivieron y los del grupo testigo perecieron.

Uno de los trabajos más sobresalientes de Pasteur fue el desarrollo de la vacuna contra la rabia. Él intentó aislar el agente causal sin resultado, ya que por tratarse de un virus y al no existir cultivos celulares (aparecerían varias décadas después), no contaba con el agente infeccioso. Sin embargo, solucionó este problema transfiriendo el agente infeccioso (el virus de la rabia) a conejos inoculados con saliva de perros con rabia. Es probable que Pasteur conociera el procedimiento de variolización practicado por los chinos (ya mencionado, y que empleaba el polvo de las costras de viruela para inmunizar a los niños por vía nasal), por lo que decidió utilizar la médula espinal seca de conejos infectados y, con las médulas más antiguas resuspendidas en solución salina, inoculó a varios perros. En ocasiones subsecuentes, realizó la inoculación con médulas más frescas. En total inoculó a los perros entre 13 y 15 veces con una inyección diaria; al finalizar, los animales fueron expuestos, o retados, con saliva de un perro rabioso y sobrevivieron.

booksmedicos.org

Pasteur repitió el procedimiento, pero apenas había tenido oportunidad de hacerlo unas cuantas veces cuando, una noche de 1885 en que se encontraba solo, llamaron a la puerta de su laboratorio y al abrir se encontró con un cuadro dantesco: una madre con un niño en brazos al que había mordido un perro con rabia, y aún tenía sangre en la herida. Esa noche Pasteur no pudo conciliar el sueño y, a la mañana siguiente, decidió que inocularía al niño en la misma forma que a los perros de su experimento. Con el fin de evitar altercados con sus numerosos detractores, dispuso que la inoculación fuera realizada por uno de sus discípulos médicos. El niño, Joseph Meister, no desarrolló rabia y con el tiempo se convertiría en portero del Instituto Pasteur.

En esa misma época, Robert Koch, médico alemán, hizo aportaciones muy importantes al campo de la inmunología, entre las cuales destacan tres: el descubrimiento del bacilo que ahora lleva su nombre, *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch), y que es el agente causal de la tuberculosis; las investigaciones que sentaron las bases para comprender el fenómeno de hipersensibilidad retardada, y la conjunción de sus conocimientos con las experiencias de Pasteur con el cólera de las aves que, a la postre, le permitieron establecer el postulado que lleva su nombre y que permite comprobar que un germen es el agente etiológico de un padecimiento infeccioso.

El Instituto Pasteur se consolidó alrededor de 1905 gracias a los trabajos de Pasteur y al prestigio ganado por medio de sus éxitos científicos; fue el primer centro de investigación dedicado casi en su totalidad al estudio de la respuesta inmunológica y brindó impulso científico a muchos descubrimientos en años posteriores.

Pierre Paul Émile Roux y Alexandre Yersin, dos miembros del grupo de Pasteur, lograron demostrar otra forma de virulencia bacteriana cuando descubrieron en 1888 que la muerte en cobayos que causaba el bacilo descubierto por Loeffler (*Corynebacterium diphteriae*), no era provocada por invasividad, como hasta ese momento se sabía que actuaban los gérmenes virulentos, sino por la producción de un veneno al que nombraron toxina diftérica.

Luego de este hallazgo, otros investigadores descubrieron dos bacterias productoras de toxinas más potentes: *Clostridiuim tetani* (aislada por Shibasaburō Kitasato y productora de la toxina tetánica) y el bacilo *Clostridium botulinum* (aislado en 1897 por Emile van Ermengem y productor de la toxina botulínica). Paul Ehrlich, un extraordinario investigador alemán, demostró que no sólo existían toxinas de origen microbiano, sino también provenientes de animales y plantas. En 1890, Emil von Behring y Shibasaburō Kitasato (Figura 1-3), descubrieron que inoculando varias dosis subletales y crecientes de toxina diftérica se podía inmunizar cobayos sin que murieran por los efectos tóxicos de la misma toxina. Los cobayos que sobrevivían portaban en el suero sustancias (*antitoxinas*) capaces de transferir protección (*pasiva*) a cobayos no inoculados con anterioridad. A este procedimiento de inmunidad pasiva se le denominó *seroterapia*, y los cobayos que recibían la antitoxina diftérica eran capaces de sobrevivir la administración incluso de dosis letales de la toxina. Emil von Behring denominó *anticuerpos* a las antitoxinas presentes en el suero de los animales inmunizados; el descubrimiento de estas moléculas revolucionó la comprensión de la respuesta inmunológica de la época y, hasta la fecha, la humanidad sigue siendo beneficiada por los múltiples usos de ese conocimiento.



Figura 1-3. Shibasaburō Kitasato (1853-1931). Médico bacteriólogo japonés especializado en el laboratorio de Robert Koch. Fue el primero en lograr cultivos puros de *Clostridium tetani*, y purificar toxina tetánica (TT), misma que empleó para inmunizar conejos con dosis subletales y demostró que éstos se hacían resistentes a la toxina al producir anticuerpos anti TT (antitoxina tetánica). Junto con Emil von Behring, Kitasato desarrolló la seroterapia (inmunidad pasiva artificial) que salvó de la muerte a muchas personas con difteria o tétanos.

A finales del siglo XIX, von Behring salvó de la muerte a un niño con difteria utilizando el suero proveniente de un animal inmunizado; sin embargo, fue Paul Émile Roux, en Francia, el más reconocido por el uso de esta innovadora terapia durante una epidemia de difteria en la que empleó suero de caballos inmunizados con la toxina, lo que le permitiría salvar a gran número de niños. Roux fue criticado con dureza por carecer de grupos de control al no dejar infantes

booksmedicos.org

sin tratamiento, aunque, comparada con epidemias previas, el efecto protector del suero fue evidente.

En 1894, Richard Friedrich Johannes Pfeiffer se dedicó a estudiar cobayos inoculados con virus de *Vibrio cholerae*. En sus investigaciones encontró que el suero de estos animales causaba que los gérmenes perdieran su movilidad y se lisaran; describió así por primera vez la bacteriolisis. En 1889, Albert Charrin y Georges Henri Roger reportaron que el suero de animales inmunizados con salmonela era capaz de aglutinar estas bacterias formando grumos que sedimentaban. Este hallazgo fue aplicado por F. Widal en 1896, quien lo utilizó para el diagnóstico de la fiebre tifoidea. Un año después, Kraus encontró que los sobrenadantes provenientes de cultivos bacterianos (libres de bacterias) precipitaban en presencia de un suero específico, y que los grumos que se formaban eran más finos que en la aglutinación.

Buchner, en 1893, encontró que la lisis (tanto bacteriana como de eritrocitos) producida con el suero específico, se pierde si el suero es calentado a 56 ºC durante 30 minutos. Lo anterior se convirtió en una referencia trascendental, ya que en inmunología las sustancias se consideran termoestables si resisten la exposición a esa temperatura durante ese tiempo, y termolábiles si no lo hacen.

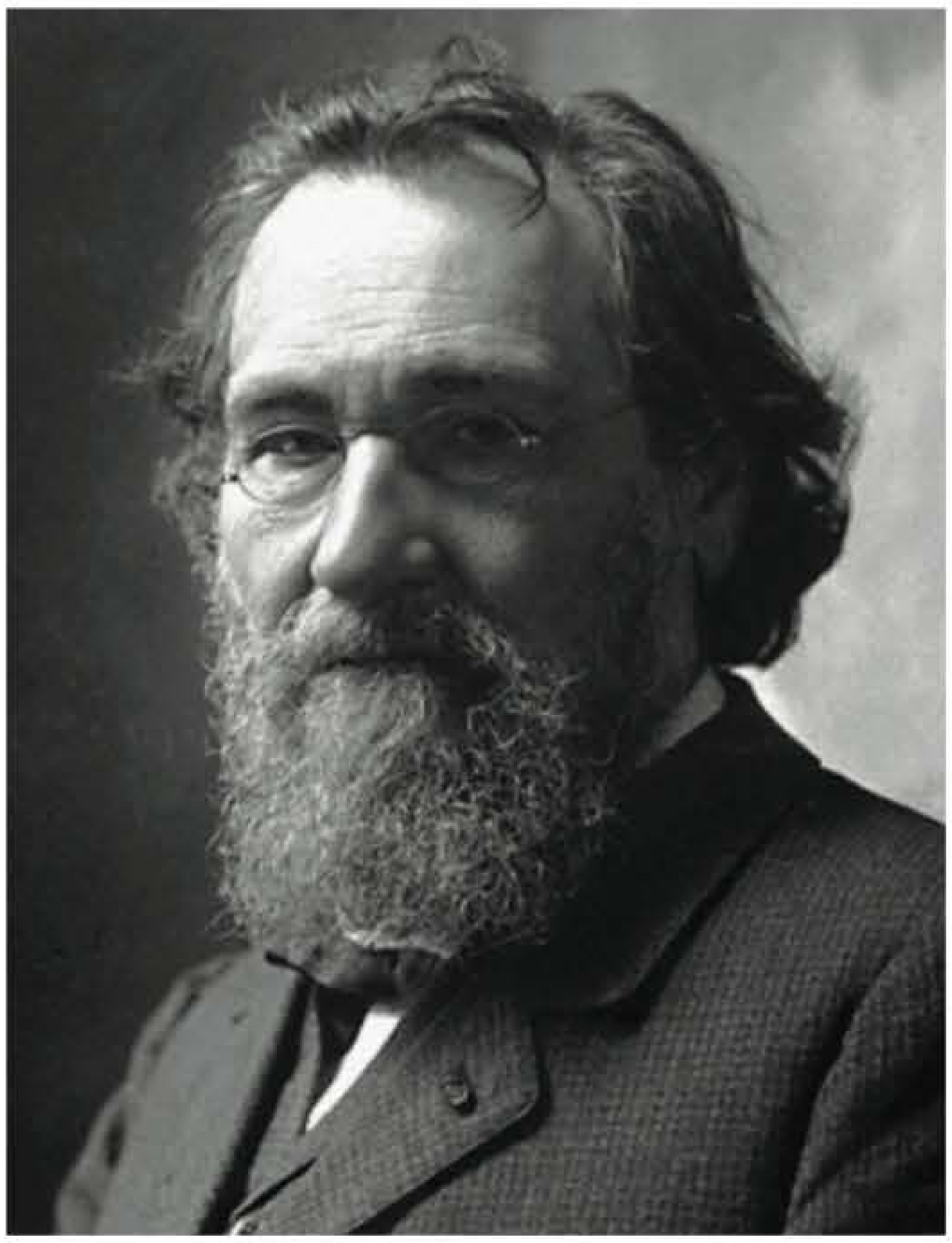


Figura 1-4. Ilya Ilyich Metchnikoff (1845-1916).
Biólogo ucraniano, propuso la teoría celular de la inmunología al estudiar el papel protector de los fagocitos; propuso que la fagocitosis es un mecanismo esencial de defensa mediado por células y estableció las bases de la respuesta inmunológica celular. Compartió con Paul Ehrlich el Premio Nobel en 1908.

J. Bordet era de origen belga pero realizó sus trabajos en Francia. Observó que el fenómeno de la lisis por el suero específico era dependiente de dos componentes: uno termolábil, presente en los sueros normales y al que denominó *alexina* (en la actualidad complemento), y otro termoestable compuesto por los anticuerpos.

El conjunto de estos hallazgos derivó en la hipótesis de que la respuesta inmunológica se encontraba mediada por componentes solubles de la sangre, lo que ayudó a establecer el concepto histórico de respuesta inmunológica humoral, que más tarde sería revolucionado por los trabajos de Metchnikoff.

El biólogo (zoólogo) Ilya Metchnikoff (Figura 1-4) observó, en la Universidad de Kharkoff, que en el interior del cuerpo de una larva de estrella de mar (transparente casi en su totalidad) existían células parecidas a las amibas y que se movían como las mismas. Ante tal hallazgo, Metchnikoff supuso que, al igual que las amibas, estas células podrían fagocitar y eliminar microorganismos. Comprobó dicha suposición introduciendo a la larva una pequeña espina; horas más tarde observó que estaba rodeada de estas células. La publicación de sus observaciones le llevó a trabajar en el Instituto Pasteur, donde se dedicó a estudiar el fenómeno de la fagocitosis en varios modelos. En 1882, Metchnikoff descubrió en uno de sus modelos desarrollado en la pulga de agua (*Daphnia spp.*) y en un hongo que la parasita, que al exponer dafnias saludables a las esporas del hongo éstas eran fagocitadas y destruidas; si exponía, al contrario, *daphnia* deterioradas a las esporas, éstas iniciaban un proceso infeccioso y las hifas mataban a la pulga. Con tales hallazgos postuló que la fagocitosis es un mecanismo de defensa esencial mediado por células y estableció las bases de la respuesta inmunológica celular. En la actualidad, se sabe que la respuesta inmunológica es una unidad operativa que comprende mediadores celulares y humorales.

Aunque en su tiempo los trabajos de Metchnikoff causaron controversia, la evidencia experimental ulterior poco a poco demostró su relevancia. Los reportes de A. Wright, en Inglaterra, y de Denys, en Bélgica, describieron por primera vez la opsonización (del griego οψωνειν, término que hace referencia a la adquisición o preparación de alimentos para comer o aderezar). Demostraron que en ausencia de anticuerpos se realiza la fagocitosis, aunque con lentitud, y su velocidad se incrementa de forma notable en presencia de suero proveniente de animales inmunizados que contiene anticuerpos.

Durante la primera mitad del siglo XX la inmunología fue dominada por la teoría humoral, ya que el impacto de los anticuerpos en el serodiagnóstico y

booksmedicos.org

en la seroterapia fue impresionante. Incluso en 1908 el Premio Nobel en Fisiología o Medicina fue otorgado de forma conjunta a Ehrlich y Metchnikoff, el primero destacado humorólogo y el segundo defensor principal de la teoría celular. Ehrlich intentó conciliar ambas teorías al involucrar las células productoras de anticuerpos en el modelo de producción de los mismos; sin embargo, el conocimiento de esa época no fue tan bueno como las metodologías disponibles en su tiempo. Tendrían que pasar más de 50 años para que se identificaran las células plasmáticas como las formadoras de anticuerpos, y más de 70 años para reconocer a las células dendríticas como las iniciadoras de la respuesta inmunológica adaptativa de linfocitos T.

A principios del siglo XX se hicieron contribuciones a la inmunología cada vez más relevantes y a un ritmo más acelerado. Ejemplo de lo anterior es el trabajo de K. Landstainer, médico patólogo y químico que realizó estudios sobre la especificidad de los anticuerpos. Landstainer reportó que al sintetizar moléculas pequeñas de estructura conocida (haptenos) e inocularlas en animales, no se induce la formación de anticuerpos. Aunque si estas moléculas se acoplan químicamente a proteínas y se inoculan a animales con estos conjugados, se induce la formación de anticuerpos contra la proteína y contra el hapteno. Landsteiner observó que al cambiar ligeramente la estructura de un hapteno, la interacción entre el nuevo compuesto y los anticuerpos generados en respuesta al hapteno original tenía menor eficiencia; es decir, su efecto inhibidor era menor. Así empezó a entenderse la especificidad de los anticuerpos y su capacidad para discriminar entre moléculas con estructuras similares. En la actualidad, dicha propiedad permite utilizar anticuerpos en la detección de numerosas moléculas con fines diagnósticos y terapéuticos. Además, Landstainer hizo una importante contribución a la medicina al describir, a comienzos del siglo pasado, los grupos sanguíneos ABO (A, B y O), y cuarenta años después el factor Rh, así como otros grupos. Hoy en día, este descubrimiento (aunado a otras medidas de precaución), permite realizar transfusiones sanguíneas seguras que cada día salvan miles de vidas.

Una de las aportaciones más relevantes para comprender el funcionamiento de la respuesta inmunológica fue realizada por el doctor Paul Ehrlich, quien postuló la teoría de la cadena lateral para explicar la formación de anticuerpos, con lo que sentó las bases del concepto de *receptor*. Ehrlich postuló que la célula formadora de anticuerpos poseía distintas moléculas de anticuerpos en su superficie y que, al llegar el antígeno, se unía por complementariedad a uno de los anticuerpos y éste empezaba a ser producido en mayor cantidad y a desprenderse de la célula (anticuerpo circulante). Más tarde, el propio Ehrlich desacreditó su teoría al encontrar que se podían obtener anticuerpos contra gran cantidad de sustancias, y que era imposible que una sola célula tuviera especificidad para todas.

En 1902, Arrhenius y Madsen realizaron los primeros estudios fisicoquímicos sobre la reacción antígeno-anticuerpo. En éstos encontraron que la neutralización de una toxina por su anticuerpo específico era similar a la neutralización de una base débil por un ácido débil. Tal hallazgo significó un paso gigantesco en la comprensión de la unión del antígeno con el anticuerpo. Desafortunadamente, la pugna entre grupos provocó que se dijera a ambos investigadores que la inmunología no era de su incumbencia. Este hecho representó casi 50 años de retraso en el desarrollo de la inmunología molecular.

Los trabajos que fundamentan la aparición y el desarrollo de la inmunopatología como rama de la inmunología son una etapa de enorme interés científico. Los primeros en contribuir a su progreso fueron el fisiólogo francés Charles R. Richet y su alumno Paul Portier; en sus trabajos describieron que al inocular extractos no tóxicos de un celenterado marino a un perro no se producía daño alguno. El efecto anterior era el esperado; sin embargo, transcurrido cierto tiempo y después de una segunda inoculación (que en teoría resultaría banal) se desencadenaba una reacción mortal. A esta reacción se le denominó *choque anafiláctico* y puede desencadenarse ante el uso de algunos medicamentos, entre otros la penicilina.

En 1903, el fisiólogo francés Nicholas M. Arthus describió el fenómeno que lleva hoy en día su nombre, y que consistió originalmente en la inyección intradérmica de suero de caballo a conejos. Como era de esperarse, las primeras dosis no condujeron a reacción alguna, pero una segunda tanda días después produjo una reacción inflamatoria, y una tercera produjo una respuesta más violenta con necrosis en la piel. En la actualidad, un número importante de personas desarrolla el fenómeno de Arthus luego de la inhalación y sensibilización con aerosoles biológicos; la inflamación resultante en el tejido pulmonar conduce a fibrosis y al compromiso del intercambio gaseoso en diversos grados, que incluso llega a ser grave. Por ejemplo, en el caso de la bagazosis (enfer medad causada por la inhalación de billones de esporas de termoactinomicetos que crecen en el bagazo preparado de la caña de azúcar) los pacientes pueden perder hasta 70% de su capacidad respiratoria en pocos meses. Por fortuna, esta enfermedad se ha prevenido con medidas que impiden en forma parcial la inhalación de las esporas.

booksmedicos.org

Clemens von Pirquet y Bela Schick describieron en 1905 la enfermedad del suero. Dicho padecimiento es consecuencia de la inoculación de suero de caballo que contiene antitoxina diftérica para salvar a niños enfermos de difteria. El padecimiento se conoce ahora como enfermedad mediada por complejos inmunes solubles (formados por exceso de antígeno), y tiene su origen en la presencia de anticuerpos específicos contra la toxina, varios tipos de anticuerpos y otras proteínas que, en conjunto, son capaces de activar la respuesta inmunológica. Los complejos antígeno-anticuerpo solubles se depositan en el riñón, el corazón, las articulaciones y las arteriolas, y causan fenómenos inflamatorios que pueden ser graves e incluso mortales.

En 1910, Henry H. Dale dio un gran paso al descubrir la histamina y encontrar que esta molécula era la responsable de numerosos eventos inmunológicos asociados con una respuesta inmunológica temprana.

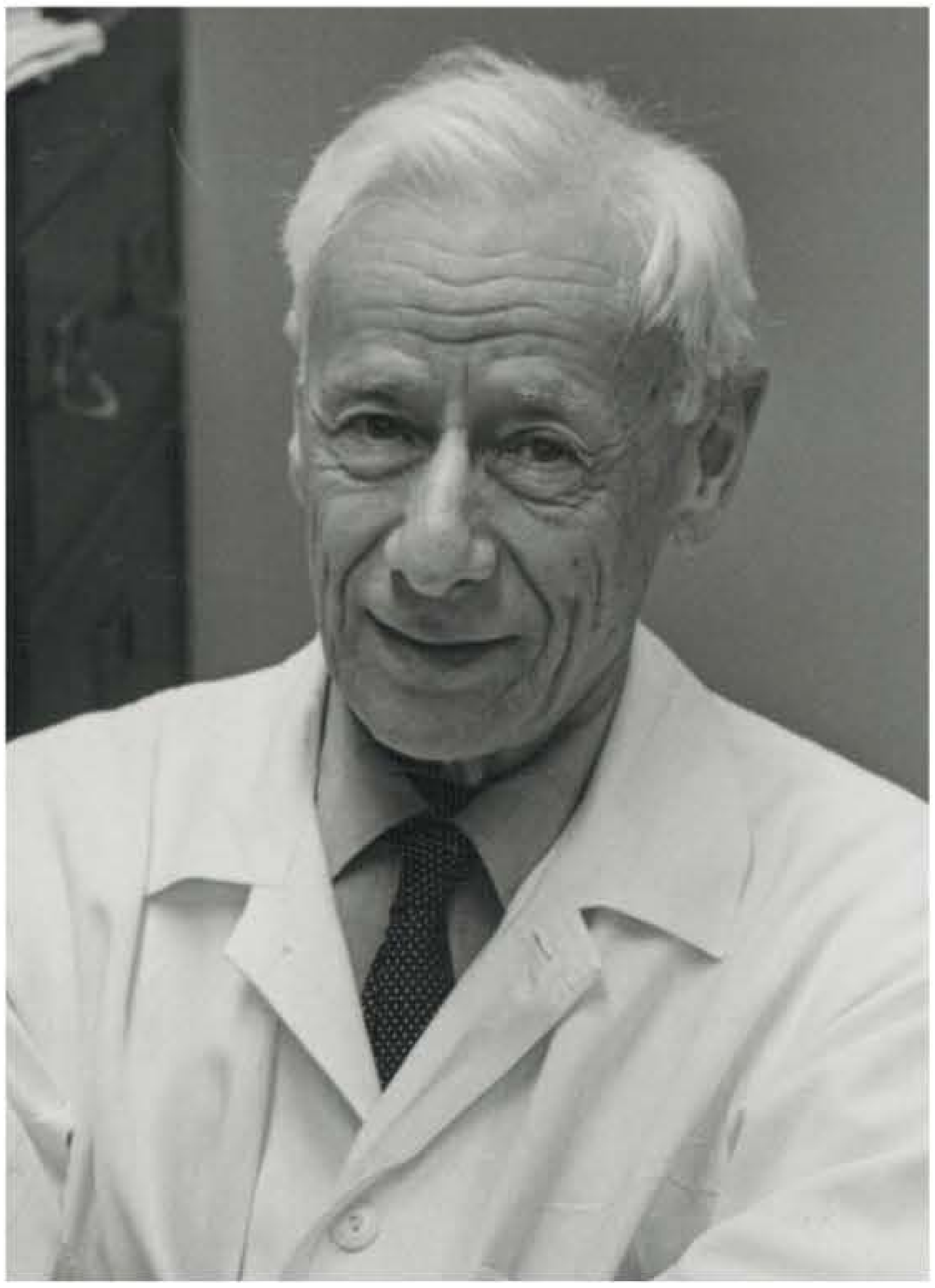


Figura 1-5. Michael Heidelberger (1888-1991). Químico americano, es considerado el padre de la inmunoquímica. Descubrió que la cápsula de los neumococos, que a su vez determina su serotipo, era de origen polisacarídico, con este hallazgo estableció por primera vez una relación entre la estructura química y la especificidad de un antígeno, y demostró que no todos los antígenos son proteínas. Demostró también que los anticuerpos son proteínas y que son divalentes o multivalentes, con este descubrimiento desarrolló sueros potentes antimeningitis. Desarrolló una vacuna eficaz contra la neumonía que fue empleada en la Segunda Guerra Mundial. Recibió el premio Lasker en 1953 y 1978, este premio es uno de los más prestigiosos en ciencia y secunda en importancia al Premio Nobel. (*Courtesy of Michael Heidelberger. New York University. School of Medicine, 1968*).

Los trabajos de Charles Mantoux mostraron que al inocular una pequeña cantidad de tuberculina por vía intradérmica, entre 24 y 48 horas después se genera una reacción inflamatoria por induración, que se explica porque linfocitos y macrófagos migran hacia la zona de inoculación. Estos resultados promovieron que cobrara gran relevancia la reacción de hipersensibilidad retardada, pues podía ser apreciada de forma directa. Ésta es una herramienta diagnóstica aún empleada hoy en día.

Es importante hacer hincapié en los aportes de Otto Prausnitz y Heinz Küstner, dos médicos vieneses con un ávido interés por encontrar las bases inmunológicas de la alergia. A Küstner, alérgico a los mariscos, se le inyectó por vía intradérmica un extracto de los mismos, que provocó una reacción conocida en la actualidad como respuesta inmediata. Su experimento prosiguió con la obtención de suero del paciente alérgico, que se inyectó a un paciente que no lo era; luego se le retó con el extracto de mariscos y se obtuvo una prueba positiva. Esta transferencia demostró la presencia de las llamadas reaginas, que ahora se conocen, en conjunto, como inmunoglobulina E (IgE).

En 1923, Glenny y Ramón, cada uno por su parte, hicieron otro aporte trascendente al descubrir que las toxinas diftérica y tetánica podían ser *destoxificadas* con formaldehído sin perder su inmunogenicidad y su capacidad protectora. Con este procedimiento químico, las toxinas se convierten en toxoides que pueden ser utilizados como vacunas, y que ahora forman parte de la vacuna triple o de la pentavalente, cuya aplicación masiva ha disminuido de manera significativa los casos de difteria y tétanos. Simultáneamente, Calmette y Guérin desarrollaron una vacuna contra la tuberculosis: hicieron más de 200 pases de una cepa de *Mycobacterium bovis* virulenta en un medio de cultivo con papa y glicerina, y obtuvieron una mutante atenuada (no virulenta), capaz de conferir protección contra casos extrapulmonares de tuberculosis y protección parcial contra la tuberculosis pulmonar. El uso de esta vacuna ha disminuido de modo sensible los casos de tuberculosis miliar (diseminada) y meníngea, y ha controlado los casos pulmonares.

Alrededor de la década de 1940, Michael Heidelberger (Figura 1-5) desarrolló la precipitación cuantitativa. Al aplicar las metodologías de centrifugación y electroforesis de proteínas (desarrolladas por los suecos Theodore Svedberg y Arne Tiselius, respectivamente) introdujo una nueva área de la inmunología: la inmunoquímica, que implicó la transformación de la inmunología de una ciencia cualitativa a una cuantitativa. Heildelberger, en el

booksmedicos.org

laboratorio de Oswald Avery, purificó por primera vez las cápsulas de los neumococos y determinó que pertenecían al grupo de los polisacáridos. Asimismo, logró medir la cantidad exacta de anticuerpos en un suero utilizando como antígeno polisacáridos que no contenían nitrógeno y empleando una reacción de precipitación cuantitativa. Este hallazgo permitió, por un lado, demostrar la naturaleza proteínica de los anticuerpos y su cuantificación con la rigurosidad de la química analítica y, por otro, la determinación de la valencia del anticuerpo. La inmunología fue una antes de Heidelberger y otra después.

La teoría selectiva clonal de F. Macfarlane Burnet, postulada luego de 50 años de los trabajos de Ehrlich, propondría que cada célula tiene la capacidad de producir anticuerpos con una sola especificidad, que ésta sería definida durante su desarrollo y que el antígeno seleccionaría su célula induciendo una respuesta clonal.

La segunda mitad del siglo XX fue importante para recolectar información acerca del papel de los linfocitos, aunque los estudios de estas células comenzaron desde 1942 con los experimentos de Landsteiner y Merrill Chase, quienes demostraron que el fenómeno de hipersensibilidad retardada (tipo IV) sólo podía ser transferido de un cobayo inmunizado a otro con células y no con anticuerpos. Esto revivió los postulados de la teoría celular de Metchnikoff. Aunque se desconocía la identidad de las células capaces de transferir la hipersensibilidad, en el transcurso de las siguientes décadas fue demostrándose que los linfocitos eran las células responsables de esta transferencia.

Bourman, Loutit y Dood hicieron otra contribución importante al dilucidar los mecanismos inmunológicos involucrados en la anemia hemolítica del recién nacido. Para lograr lo anterior sumaron dos hallazgos importantes: el descubrimiento de Landsteiner del sistema Rh del grupo sanguíneo y el suero de conejo antigama globulina humana que elaboró Coombs. Se percataron de que las madres Rh (−), al tener un hijo de un individuo Rh (+), podían elaborar anticuerpos contra los glóbulos rojos si el producto era Rh (+). Esta condición ocasionaba la anemia y explicaba el daño neural que se producía al incrementarse los niveles de compuestos azoados. Así, utilizaron el suero de Coombs para determinar si los eritrocitos en el recién nacido Rh (+) estaban sensibilizados por anticuerpos de la madre mediante una reacción de aglutinación; el tratamiento en esa época era la exsanguineotransfusión. Hoy en día, la isoinmunización materno-fetal por Rh (D/d) se ha resuelto empleando un método profiláctico que consiste en inyectar gamma globulina anti-D a la madre primípara durante las 24 a 48 horas posteriores al parto.

George Snell, interesado en la protección contra los tumores, desarrolló desde 1940 cepas singénicas y congénicas de ratones. Fue el primero en mencionar los genes de histocompatibilidad para explicar el control genético sobre la respuesta inmunológica. Este hecho ya era estudiado ampliamente para las década de 1950 y 1960 por otros investigadores, como Jean Dausset y Baruj Benacerraf, quienes (junto con Snell) recibieron el Premio Nobel en 1980. Peter Gorer nombró H-2 a los genes de histocompatibilidad presentes en el ratón; el sistema en seres humanos fue designado HLA (del inglés *Human Leukocyte Antigens*). En términos de genética, los productos de los genes de histocompatibilidad son conocidos como moléculas de histocompatibilidad o MHC (del inglés *Major Histocompatibility Complex*).

En 1952, Bruce Glick y Timothy Chang observaron que los pollos a los que se les removía la bolsa de Fabricio no eran capaces de producir anticuerpos contra salmonela. Esta estructura anatómica sirvió para denominar a los linfocitos B. Años más tarde, y por homología, los linfocitos que maduran en el timo se denominaron linfocitos T.

Niels Kaj Jerne se adelantó a su época al postular que en un tejido linfoide especializado, como el timo, se daba la producción espontánea de moléculas de inmunoglobulina de gran variedad y especificidad. Asimismo, consideraba que la alta especificidad de los anticuerpos se podía explicar a nivel de la síntesis de RNA a partir de proteínas, aunque no proveyó de evidencia experimental. Una de sus contribuciones principales fue la teoría de la red idiotipo-antiidiotipo, en la que propuso que cada sitio activo de un anticuerpo contiene un epítopo asociado o idiotipo, mismo que es reconocido por el sitio activo de otro anticuerpo (Ab-antiidiotipo). En resumen, cada individuo contiene en su interior un conjunto de idiotipos y antiidiotipos que constituye una red que se mantiene en balance interno hasta que un antígeno externo, similar a un idiotipo, la altera. Por lo tanto, sólo aquellos antígenos que estén representados como idiotipos en nuestro interior podrán desencadenar una respuesta inmunológica. Su teoría fue confirmada de manera experimental cuando se encontró que la red idiotipo-antiidiotipo puede alcanzar hasta un sexto nivel de Ab-antiidiotipo.

Los trabajos de Ernst Witebsky en Alemania y en Estados Unidos confrontaron la creencia estipulada por Ehrlich de que los fenómenos de autoinmunidad no podían existir, ya que eso representaba un "horror autotóxico". El enorme prestigio de Ehrlich complicó la tarea de convencer a otros investigadores acerca de los fenómenos autoinmunes. Sin embargo, Witebsky

booksmedicos.org

llevó a cabo trabajos experimentales que no dejaron duda sobre la existencia de la autoinmunidad. Hoy se sabe que la autoinmunidad se produce de forma cotidiana e, incluso, fisiológica. El proceso de eliminación de eritrocitos "viejos" (y que es facilitado por antígenos que inducen la formación de autoanticuerpos) es un ejemplo claro del fenómeno descrito con anterioridad. Los autoanticuerpos opsonizan a los eritrocitos, lo que facilita su reconocimiento y destrucción por los macrófagos en el bazo. A pesar de su carácter fisiológico, en circunstancias específicas los fenómenos autoinmunes son también capaces de producir daño. La disciplina que estudia las enfermedades autoinmunes es ahora una rama de la inmunología clínica.

En 1957, James L. Gowans en Inglaterra introdujo una cánula en el conducto torácico de ratas y determinó que la entrada de linfocitos vivos en la sangre era esencial para mantener su salida por el conducto torácico, hecho que demostró de modo irrefutable la recirculación de estas células.

En 1957, 60 años después de que Ehrlich propusiera su teoría de las cadenas laterales, David Talmage, en Estados Unidos, pavimentó el camino para que Frank MacFarlane Burnet y Joshua Lederberg propusieran la teoría de la selección clonal. Talmage partió de una homología con la teoría de la selección clonal de Darwin para proponer que sólo aquellas células productoras de anticuerpos que presentan afinidad por el antígeno serán seleccionadas para multiplicarse. Entre las evidencias para apoyar esta teoría estaban las proporcionadas por Gustav Nossal y Lederberg, quienes propusieron que la producción de anticuerpos era realizada por una sola célula. Las consecuencias de la teoría de la selección clonal implican el desarrollo de tolerancia, es decir, que sólo serán seleccionadas aquellas clonas que reconocen lo extraño y no lo propio. Este concepto se esclarecería por medios bioquímicos varias décadas después, gracias a los experimentos de Peter Medawar, quien pudo al fin demostrar que las células no propias de ratones de una cepa B, si se inoculan en embriones de ratones de una cepa A, son reconocidas como propias y no inducen rechazo de trasplante cuando se trasplanta piel de ratón de la cepa B al ratón adulto de cepa A.

Aunque desde 1957 se había planteado la teoría de la selección clonal, fue necesario establecer dos líneas de investigación para proveer evidencia experimental que la apoyara: en primer lugar, la secuenciación de inmunoglobulinas y, en segundo, la secuenciación de los genes que codifican para éstas.

Las contribuciones de Rodney Porter en Oxford, y de Gerald Edelman en Estados Unidos fueron indispensables. Porter demostró que los anticuerpos tienen estructura de Y, y que al ser tratados con la enzima papaína liberan tres fragmentos: dos idénticos que reconocen al antígeno y que designó como Fab (del inglés *Fragment antigen binding*), y uno más grande que cristaliza y al cual nombró Fc o fragmento cristalizable. Edelman demostró que los anticuerpos están constituidos por cuatro cadenas: dos pesadas, denominadas H, y dos más ligeras, llamadas L. Ambas cadenas están unidas entre sí por enlaces covalentes de puentes disulfuro. Gracias a sus contribuciones, Porter y Edelman recibieron el Premio Nobel en 1972.

Los trabajos del australiano Jacques Miller, en la década de 1960, demostraron el papel preponderante del timo, ya que ratones a los que se les había extirpado presentaron una deficiencia de linfocitos en la sangre y los órganos linfoides secundarios, además de que eran incapaces de rechazar trasplantes.

En 1960, Medawar recibió, junto con Burnet, el Premio Nobel por sus contribuciones al entendimiento de la tolerancia inmunológica. Este proceso es gobernado por la teoría de la selección clonal, y consiste en el desarrollo de la capacidad de reconocer como propios aquellas células y tejidos a los que un individuo es expuesto durante un periodo corto de su desarrollo embrionario. En consecuencia, lo que no es propio es extraño y, por lo tanto, inmunogénico. Medawar realizó sus experimentos guiado por sus observaciones de las víctimas de los bombardeos de Londres a las que fue necesario trasplantar piel, lo que ocasionaba fenómenos de tolerancia o rechazo al tejido trasplantado.

En 1965, Norbert Hilschmann y Lyman C. Craig (en Estados Unidos) secuenciaron las cadenas de Bence-Jones (cadenas ligeras de inmunoglobulina) y encontraron que el extremo amino terminal era variable y el carboxilo terminal constante.

Desde mediados de la década de 1960, los experimentos de Miller y Henry Claman dejaron en claro que la producción de anticuerpos contra glóbulos rojos de carnero requería la participación de linfocitos B y T. Para ello, demostraron que la producción de anticuerpos en ratones timectomizados disminuía, y que podía ser recuperada con transferencia adoptiva de células. Mediante el empleo de ratones singénicos, técnicas de transferencia adoptiva en receptores irradiados, así como de un sistema hapteno-acarreador y del método de hemólisis localizada (diseñado por Jerne para determinar células formadoras de anticuerpos), se logró establecer la cooperación entre linfocitos T y B. Los experimentos de varios investigadores, entre quienes destaca el inglés Avrion Mitchison, establecieron el papel que los linfocitos ahora llamados Th (del inglés *helper*, o cooperadores) juegan en la respuesta de anticuerpos, al reconocer al acarreador, y del linfocito B al reconocer al hapteno. La pregunta obvia era si el linfocito T podía reconocer lo mismo que el B, y si el T tenía dos

booksmedicos.org

receptores. La respuesta tardó casi 20 años en llegar con la ayuda de los experimentos de varios grupos.

En 1970, Elvin A. Kabat y Tai Te Wu compararon las secuencias de 77 cadenas de inmunoglobulinas e identificaron que en las regiones variables (V) existían regiones que presentaban mayor variabilidad, y que ésta se encontraban alrededor de las posiciones de los aminoácidos 30, 60 y 90. Estas regiones fueron llamadas hipervariables, o regiones determinantes de complementariedad, apoyando el fenómeno de generación de diversidad o GoD (del inglés *Generation of Diversity*).

En 1973, Georges Köhler y César Milstein confirmaron que una célula única productora de anticuerpo era capaz de fusionarse con un mieloma e inmortalizarse. Este proceso implica la producción eterna de un anticuerpo específico, que por provenir de una clona fue llamado anticuerpo monoclonal. En 1984, Köhler, Milstein y Niels K. Jerne compartieron el Premio Nobel por sus contribuciones, en exclusiva teóricas al explicar la diversidad de los anticuerpos, concepto que no podía comprobarse en la década de 1970, ya que no se disponía del conocimiento ni de las técnicas de biología molecular que serían desarrolladas tiempo después.

Los estudios de Blackley, en 1973, plantearon la asociación del polen con los fenómenos alérgicos; sin embargo, fue necesaria la participación de múltiples investigadores, como Leonard Noon, John Freeman, Anderson Cooke y Arthur F. Coca para comprender la relación precisa entre los alérgenos y la respuesta de hipersensibilidad tipo I. En 1974, Peter Doherty y Rolf Zinkernagel (Figura 1-6) inocularon ratones singénicos con un virus que causaba meningitis, aislaron linfocitos T citotóxicos y demostraron que éstos sólo mataban aquellas células infectadas que provenían del mismo animal o que compartían el mismo MHC que los linfocitos T citotóxicos. A tal fenómeno se le denominó restricción genética y sus implicaciones fueron muy importantes, ya que explicó que las moléculas que se reconocen como propias son las del MHC, y su identidad determina la potencia de nuestra respuesta inmunológica. En 1996 las contribuciones de ambos investigadores los hicieron acreedores al Premio Nobel.

En 1976, Nobumichi Hozumi y Susumu Tonegawa (Figura 1-7) aportaron la evidencia experimental que demostró a nivel genético la GoD. Su trabajo, que les mereció el Premio Nobel en 1984, demostró de forma clara que el gran repertorio de anticuerpos se genera al existir una recombinación de los genes que codifican para las regiones V de las inmunoglobulinas. Este evento se produce de forma exclusiva en los linfocitos y durante su proceso de maduración.

La noción del proceso de reconocimiento de antígenos por linfocitos B había iniciado con la teoría



Figura 1-6. Rolf M. Zinkernagel (1944-).
Inmunólogo suizo, junto con el australiano Peter C. Doherty demostró que las células infectadas con virus sólo son eliminadas por linfocitos T citotóxicos si ambas células comparten el mismo MHC, de esta forma estableció el principio de restricción genético y postuló que el linfocito reconoce a las moléculas del MHC y proteínas del virus. En 1995 recibió el premio Lasker y en 1996, junto con Doherty, el Premio Nobel. (*Fotografía cortesía del Dr. med. Rolf Zinkernagel & Prof. em. Dr. sc. nat. Hans Hengartner University Hospital Zurich Pathology*).



Figura 1-7. Susumu Tonegawa (1939-).
Inmunólogo japonés, en 1976 durante su estancia en el Instituto de Inmunología de Basel, Suiza, publicó evidencia experimental sobre el mecanismo genético que emplean los linfocitos B para generar diversidad. El proceso de recombinación genética que se presenta de forma exclusiva en linfocitos y que depende de los genes RAG, genera un repertorio de anticuerpos con millones de especificidades diferentes y emplea un número reducido de genes. (*Fotografía cortesía de The Tonegawa Laboratory, Massachusetts Institute of Technology*).

booksmedicos.org

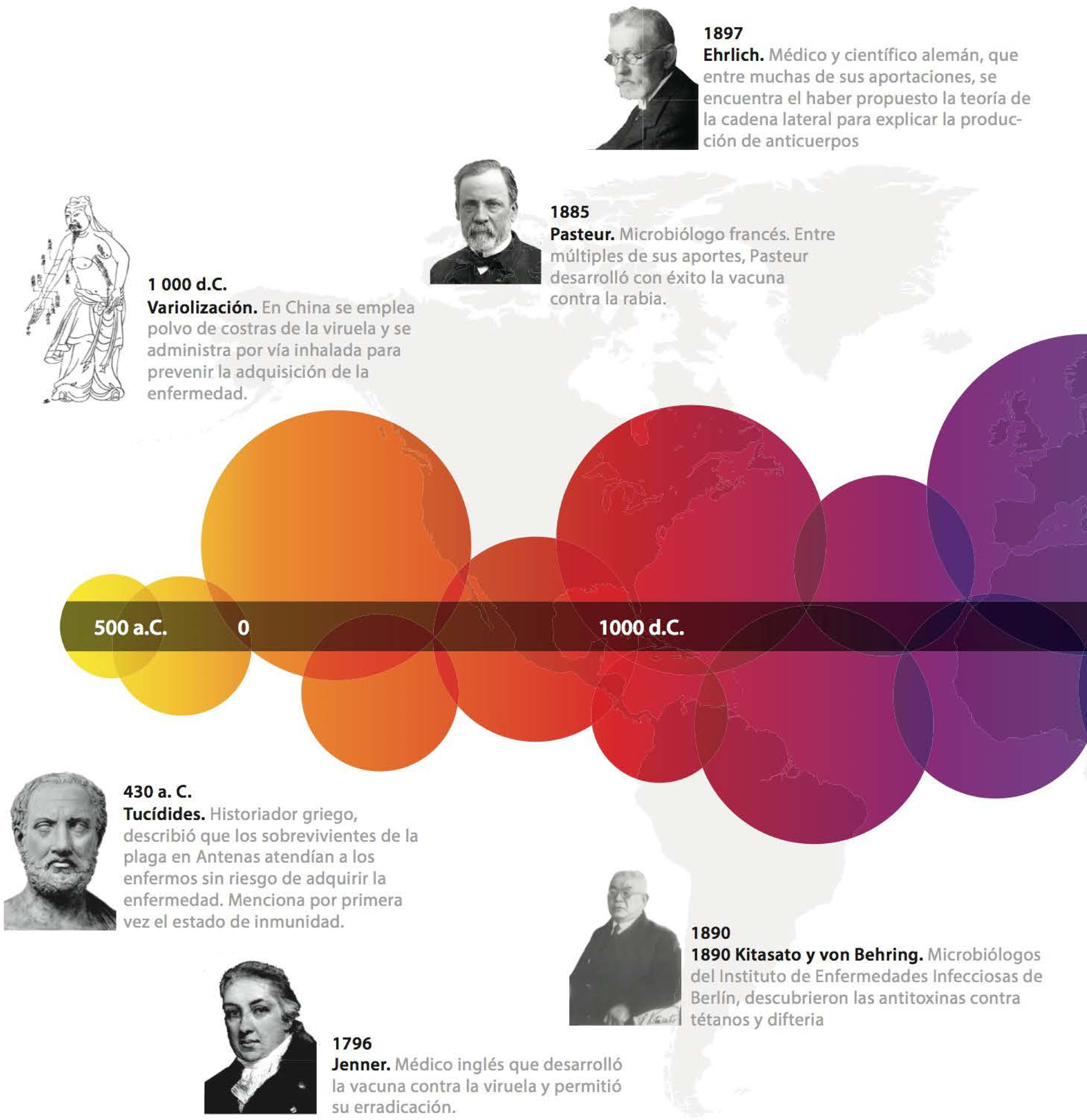


Figura 1-8. Línea del tiempo de la historia de la inmunología.

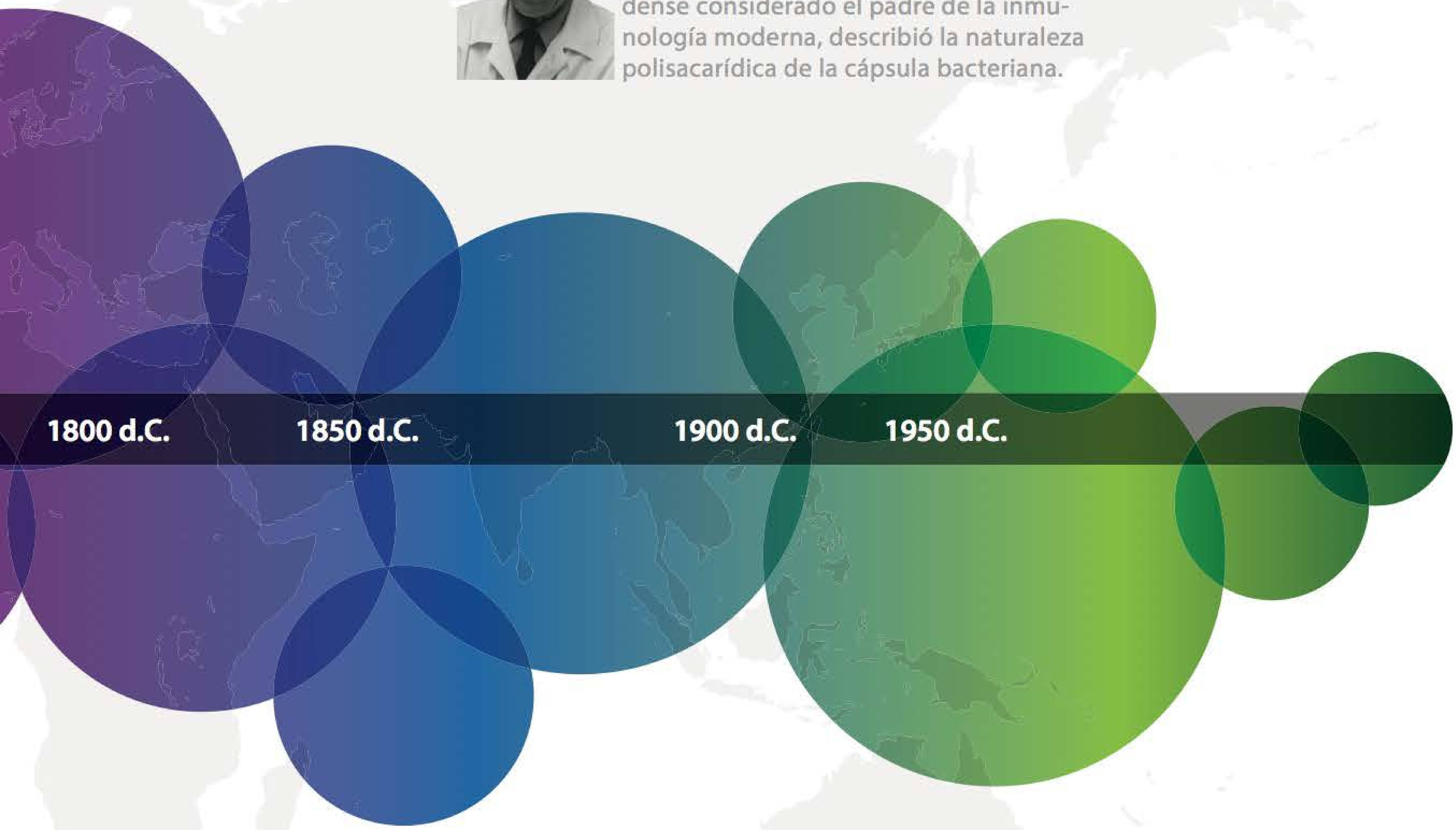
booksmedicos.org



1900
Landsteiner. Médico, patólogo y químico vienés, además de describir los grupos sanguíneos ABO y Rh, hizo importantes contribuciones sobre los haptenos.



1923
Heidelberger. Inmunólogo estadounidense considerado el padre de la inmunología moderna, describió la naturaleza polisacarídica de la cápsula bacteriana.





1908
Metchnikoff . Zoólogo ucraniano, recibió el Premio Nobel por sus postulados sobre los mecanismos de defensa de origen celular.



1960
Medawar. Científico británico responsable del descubrimiento de la tolerancia inmunológica adquirida.

booksmedicos.org

de la cadena lateral propuesta por Ehrlich, y el descubrimiento del receptor para antígenos del linfocito B (BCR) que se produjo en la década de 1970. Sin embargo, la explicación de la forma en que los linfocitos T reconocían antígeno demoró en completarse. Los experimentos en modelos de listeria y macrófagos, realizados por Emil Unanue y Kirk Ziegler en la década de 1980 en Estados Unidos, demostraron por primera vez que los macrófagos eran capaces de presentar fragmentos del antígeno a los linfocitos T, y que tal evento de presentación podía ser inhibido con sales de amonio y cloroquina. Tiempo después, el grupo de Unanue purificó MHC-II y demostró que ésta se unía de forma exclusiva al péptido específico en una relación 1:1. Con los datos anteriores, se confirmaba, a nivel molecular, la restricción genética para MHC-II.

En 1983, diferentes laboratorios resolvieron la cuestión candente sobre si el reconocimiento de antígenos por los linfocitos T dependía de uno o dos receptores. La confirmación final sobre el uso de un receptor único o TCR (del inglés *T Cell Receptor*) se dio en 1987, cuando el grupo de Pamela J. Björkman mostró la estructura tridimensional de una molécula del MHC-I y su péptido secuestrado. Ahora se sabe que el antígeno primero es reconocido por el receptor de un linfocito B; luego es procesado y presentado (un fragmento) en el contexto de MHC-II al TCR. Cuando el TCR *reconoce* al péptido-MHC, las moléculas de coestimulación en ambas células se reconocen y dan las señales que permiten que los linfocitos B proliferen para expandir clonas de células productoras de anticuerpos.

En 1989, el grupo de David Baltimore purificó los genes de activación de la recombinación o RAG (del inglés *Recombinase Activating Genes*), un complejo enzimático que dirige la recombinación de los genes de inmunoglobulina.

Resumen

La historia de la inmunología inició cuando Tucídides (siglo V a. C.) mencionó que cuidaba de los enfermos de peste sin correr riesgo alguno, ya que padeció la enfermedad y sobrevivió. El estado de inmunidad es conceptualizado por Jenner hacia finales del siglo XVIII, cuando diseñó la vacuna contra la viruela aplicando el método científico. En la segunda mitad del siglo XIX Pasteur demostró que las bacterias y los virus atenuados inducen un estado de inmunidad, y desarrolló nuevas vacunas; entre éstas la más famosa es la de la rabia. Simultáneamente, von Behring y Kitasato demostraron la presencia de antitoxinas en el suero de animales inmunizados con dosis subletales de toxinas, e introdujeron con éxito la seroterapia y el tratamiento de tétanos y difteria con antitoxinas, bautizadas como anticuerpos.

Metchnikoff propuso que las células fagocíticas protegen contra gérmenes invasores, y así nacieron dos áreas de la inmunología: la que favorece la participación de los anticuerpos (teoría humoral, von Behring) y la que apoya la participación de las células (teoría celular, Metchnikoff). Los desacuerdos entre estas teorías fueron conciliados por los hallazgos de Wright, quien observó que la fagocitosis se incrementa con la presencia de anticuerpos. Los humorólogos recibieron apoyo a su teoría cuando se descubrió el complemento (Pfeiffer, Bunse y Bordet). Portier y Richet dedujeron que la respuesta inmunológica también causa daño (inmunopatología), e introdujeron el término choque anafiláctico. Ehrlich propuso la teoría de la cadena lateral para explicar la producción de anticuerpos, incluyendo la participación de células en el modelo humoral. Landsteiner describió la especificidad de los anticuerpos, y Heidelbelger la naturaleza proteínica de los mismos.

Durante la primera mitad del siglo XX, la inmunología estuvo dominada por la teoría humoral, lo que finalizó con la dilucidación de la estructura de los anticuerpos por Porter y Edelman, quienes demostraron la variabilidad de dichas moléculas. Para explicar la diversidad de los anticuerpos se propusieron dos teorías: la instructiva y la selectiva. La segunda recibió apoyo teórico de parte de Jerne y Talmage; este último estableció una analogía entre la teoría darwiniana de la selección natural y la producción de anticuerpos, al proponer que las células productoras de anticuerpos debían ser seleccionadas para proceder

booksmedicos.org

a multiplicarse, de acuerdo con la afinidad que tenían por el antígeno inoculado. Dichas ideas fueron asimiladas por Burnet, quien (junto con Lederberg) propuso en 1959 la teoría de la selección clonal, misma que recibió apoyo experimental de Medawar. La especialización del sistema inmune y la participación de los anticuerpos y las células sólo se pudieron confirmar cuando se tuvo acceso a mejores técnicas.

En 1945, Landsteiner y Chase demostraron la transferibilidad de la reacción a la tuberculina con células y no con anticuerpos. En 1957, Gowans demostró el tráfico de linfocitos, y Miller y Glick la participación del timo y de la bolsa de Fabricio en la generación de linfocitos T y B, respectivamente. La participación de genes del complejo principal de histocompatibilidad en la respuesta inmune (Benacerraf, Dausset y McDevitt), la presentación de antígeno a linfocitos T (Unanue) y la restricción genética son descubrimientos *recientes*; Doherty y Zinkernagel demostraron esta última. La aplicación de técnicas de biología molecular permitió a Tonegawa, en la década de 1980, explicar la generación de diversidad que hace posible producir un inmenso repertorio de BCR y TCR.

Lecturas sugeridas

Bewell A. *Romanticism and colonial disease.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2003.

Goodman HC. *Immunodiplomacy: The story of the World Health Organization's Immunology Research Programme, 1961-1975.* En Mazumdar PM (ed). *Immunology 1930-1980: essays on the history of immunology.* Toronto: Wall and Thompson; 1989;253-72.

Humphrey *JH. Immunology for students of medicine.* Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd; 1963.

Leung AKC. *"Variolation" and vaccination in late imperial China, ca 1570-1911.* En Plotkin S, Fantini B (eds). *Vaccinia, vaccination, vaccinology.* Jenner, Pasteur and their successors. Paris: Elsevier; 1996;65-71.

Metchnikoff E. *Phagocytosis and immunity.* London: British Medical Association; 1891.

booksmedicos.org

Capítulo 2

Características generales de la respuesta inmunológica

Sonia Mayra Pérez Tapia • Frank H. Robledo Ávila • Marisol Hernández Flores

Introducción

Contenido del capítulo

Características de la respuesta inmunológica
Respuesta inmunológica innata
Respuesta inmunológica adaptativa
Fases de la respuesta inmunológica adaptativa: memoria inmunológica
Implicaciones clínicas y terapéuticas de la respuesta inmunológica
Factores fisiológicos que alteran la respuesta inmunológica
Lecturas sugeridas

El sistema inmunológico es el encargado del reconocimiento y la diferenciación entre lo que forma parte de un individuo o lo que es "propio" y lo que es ajeno a él o lo "no propio", término acuñado por Peter Medawar y definido como aquellas moléculas ausentes durante el desarrollo del individuo. La respuesta inmunológica protege al individuo de infecciones, además de que ayuda a mantener la homeostasis del cuerpo al eliminar las células transformadas y las células muertas.

El sistema inmunológico está constituido por órganos linfoides y vasos linfáticos. Los órganos linfoides se dividen en dos clases de acuerdo con los procesos inmunológicos en los que se involucran: en los órganos linfoides primarios, como la médula ósea y el timo, se desarrollan las diversas estirpes celulares que participan en la respuesta inmunológica. En los órganos linfoides secundarios, entre éstos los ganglios linfáticos, se producen los mecanismos que median la respuesta inmunológica.

Los glóbulos blancos de la sangre, o leucocitos, son las células encargadas de la respuesta inmunológica. Se dividen en diferentes estirpes celulares, provenientes en particular de dos líneas generadas desde un precursor hematopoyético común. A partir de la línea mieloide se generan los neutrófilos, basófilos, eosinófilos, así como los monocitos y macrófagos. Las células provenientes de la segunda línea o estirpe linfoide son linfocitos B, linfocitos T, células NK (del inglés *Natural Killer*), linfocitos NKT y células linfoides innatas. Para caracterizar a los leucocitos fenotípicamente, se utilizan diferentes marcadores de membrana denominados CD (del inglés *Cluster of Differentiation*), así como el perfil de secreción de diferentes moléculas.

Debido a la gran variedad de funciones que desempeñan, los leucocitos deben trabajar de forma coordinada para establecer una respuesta inmunológica eficaz que proteja al hospedero de agentes infecciosos o daños. Con el fin de comunicarse, las células secretan moléculas de bajo peso molecular, llamadas citocinas y quimiocinas. Según el tipo de citocinas que se generan, la respuesta inmunológica puede adaptarse para responder contra microorganismos intracelulares o extracelulares de forma especializada, mientras que un gradiente de concentración de quimiocinas las atrae al sitio

booksmedicos.org

en donde deben realizar su función. Los leucocitos se encuentran distribuidos en la sangre, la piel y otros órganos que representan una barrera del cuerpo contra el exterior, como el tejido epitelial del intestino y la mucosa respiratoria.

Características de la respuesta inmunológica

El sistema inmunológico puede dividirse en dos grandes ramas: a) respuesta inmunológica innata y b) respuesta inmunológica adaptativa. Sin embargo, esta división no es tan clara en la práctica, ya que ambas respuestas interaccionan constantemente para activarse y regularse. Las respuestas inmunológicas innata y adaptativa cuentan con diferentes mecanismos de respuesta celular y humoral, y se diferencian por aspectos como el tiempo de respuesta, el origen de sus receptores y la generación de memoria, entre otros, que se resumen en la Tabla 2-1.

De forma general, la respuesta inmunológica innata se distingue de la respuesta inmunológica adaptativa por cinco características principales (Figura 2-1).

Especificidad

El sistema inmunológico es capaz de responder a alteraciones homeostáticas, causadas ya sea por daño celular o por la invasión de microorganismos patógenos. Debido a que hay gran variedad de moléculas durante las alteraciones orgánicas e infecciones, el sistema inmunológico debe ser capaz de detectarlas de manera específica para establecer una respuesta eficiente. Este reconocimiento se realiza por medio de diferentes receptores y el grado de especificidad es variable. Los receptores de la respuesta inmunológica innata reconocen PAMP (del inglés *Pathogen-Associated Molecular Patterns*, o patrones moleculares asociados a patógenos) presentes en varios microorganismos, así como DAMP (del inglés *Damage-Associated Molecular Patterns*, o patrones moleculares asociados a daño) y se les denomina PRR (del inglés *Pattern Recognition Receptors*, o receptores de reconocimiento de patrón). Por otro lado, los receptores de la respuesta inmunológica adaptativa, como el TCR (del inglés *T Cell Receptor*, o receptor de linfocito T), el BCR (del inglés *B Cell Receptor*, o receptor de linfocito B) y los anticuerpos secretados por las células plasmáticas, son muy específicos y capaces de diferenciar entre dos cepas de un mismo microorganismo o una mutación en una proteína.

Tabla 2-1. Diferencias entre la respuesta inmunológica innata y la respuesta inmunológica adaptativa

	Respuesta inmunológica innata	Respuesta inmunológica adaptativa
Tipo de receptores	PRR provenientes de línea germinal, y moléculas homólogas al MHC, como CD1.	BCR y TCR, provenientes de un proceso de recombinación somática.
Regulación de los receptores		Tanto el BCR como el TCR sufren procesos de selección positiva y negativa.
Células que participan en la respuesta	Neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, macrófagos, células dendríticas, células NK, células linfoides innatas, linfocitos Tγδ y linfocitos B-1.	Células presentadoras de antígeno profesionales, linfocitos Th $CD4^+$, linfocitos Tc $CD8^+$, linfocitos B-2 y células plasmáticas.
Tiempo de respuesta	Inmediata. Depende del reconocimiento de PAMP y DAMP.	Semanas; requiere de la activación de la respuesta inmunológica innata.
Generación de memoria	No se genera memoria.	Se genera memoria inmunológica, por lo que es posible responder ante segundos encuentros con el microorganismo de forma más rápida. Esta memoria puede durar de meses a años.
Maduración de la afinidad	Al provenir de línea germinal, los receptores no pueden madurar su afinidad ante un antígeno en particular.	Después del primer encuentro con el antígeno, los linfocitos B pueden generar anticuerpos antígeno específicos con ligeras variaciones que pueden maximizar su unión con el mismo.
Alteración por cambios en la edad	Disminución de la hematopoyesis.	El timo sufre un fenómeno de involución; a su vez, los encuentros previos con microorganismos limitan la disponibilidad de clonas para futuros encuentros a lo largo del tiempo.

booksmedicos.org

Diversidad

En el mismo sentido de la especificidad, las células de la respuesta inmunológica deben contar con gran variedad de receptores. En la respuesta inmunológica adaptativa, el TCR, el BCR o los anticuerpos sufren alteraciones genéticas durante su desarrollo en los *loci*, las cuales dan lugar a sus receptores. Estos procesos generan múltiples células con receptores que presentan una especificidad única, lo que se conoce como *generación de diversidad*.

Tolerancia

Para llevar a cabo su función de forma eficiente, el sistema inmunológico es *instruido* de modo que puede discernir entre lo propio y lo no propio. La tolerancia es el proceso mediante el cual los leucocitos son capaces de *ignorar* las células que forman parte del organismo y, por lo tanto, de evitar el establecimiento de una respuesta inmunológica contra éstas. Los linfocitos T y B sufren un proceso de selección positiva y negativa durante su maduración con la finalidad de impedir la generación de clonas autorreactivas; además, éstas son controladas de forma periférica para evitar la activación de aquéllas que no fueron eliminadas a lo largo del proceso de maduración.

Memoria inmunológica

Durante el primer encuentro contra un patógeno, el sistema inmunológico necesita reconocerlo como extraño para activar una serie de procesos que culminan en una respuesta inmunológica adaptativa de

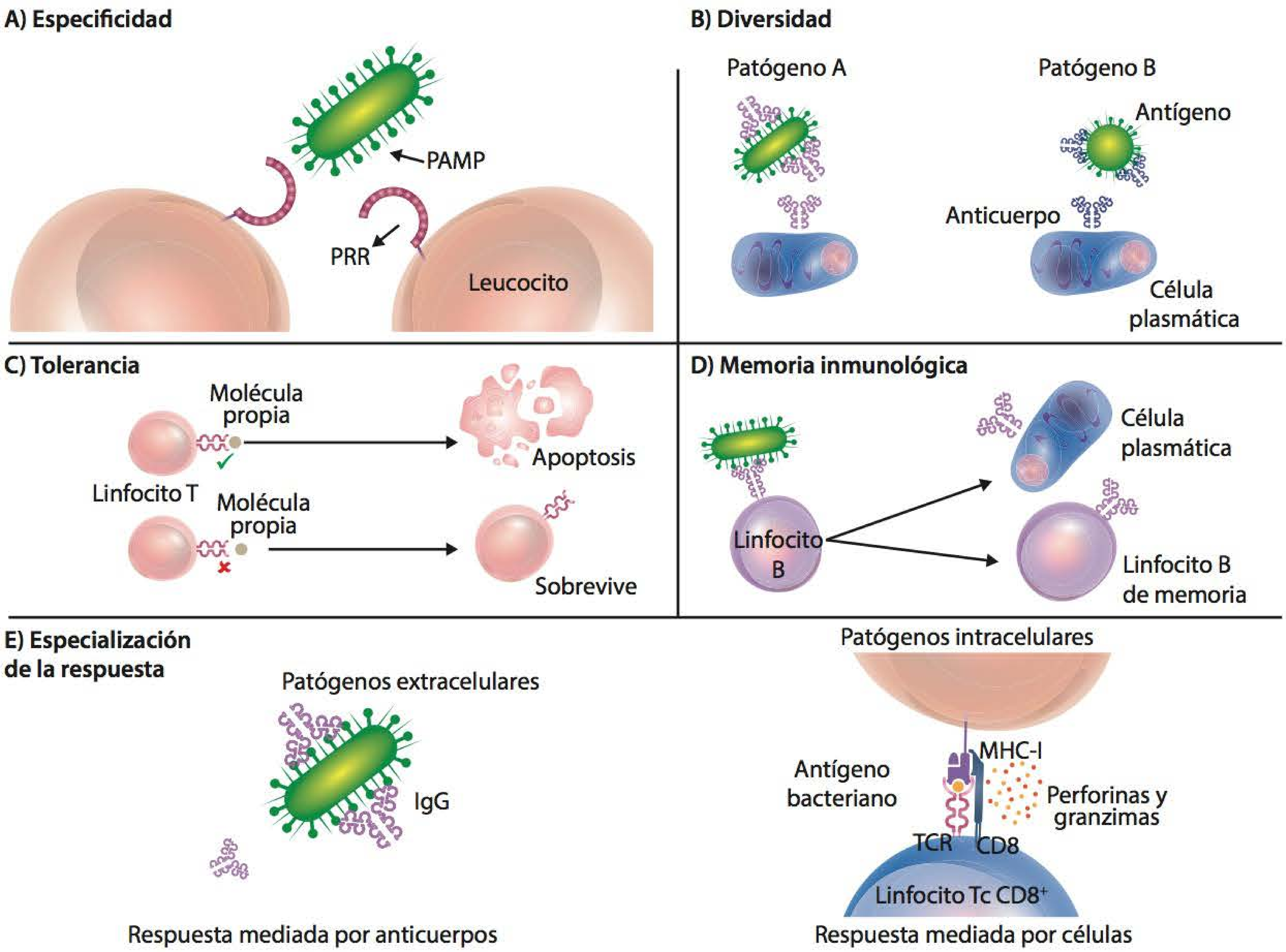


Figura 2-1. **Características generales de la respuesta inmunológica**
a) Especificidad: los PRR son receptores capaces de reconocer a los PAMP presentes en la superficie de los microrganismos. **b)** Diversidad: los leucocitos –principalmente los linfocitos T, B y los anticuerpos– reconocen diferentes moléculas, con lo que son capaces de diferenciar entre un agente patógeno y otro. **c)** Tolerancia: los linfocitos T y B sufren un proceso de maduración en el que las clonas capaces de reconocer antígenos propios son destruidas, mientras que las que no los reconocen sobreviven. **d)** Memoria: después del encuentro con su antígeno, un linfocito B puede diferenciarse a célula plasmática generadora de anticuerpos o a linfocito B de memoria capaz de responder ante futuros encuentros. **e)** Especialización de la respuesta: los mecanismos de la respuesta inmunológica adaptativa realizan dos acciones diferentes; la primera va dirigida a patógenos intracelulares mediante una actividad citotóxica, y la segunda a patógenos extracelulares y es mediada por los anticuerpos.

booksmedicos.org

alta especificidad. Debido a que este tipo de respuesta requiere gran inversión de tiempo y energía, el sistema inmunológico es capaz de generar una respuesta de *reserva* después de que el agente es eliminado. Esta respuesta de reserva se encuentra en el individuo de forma latente y, cuando se presenta un segundo encuentro con el mismo patógeno, la respuesta inmunológica adaptativa lo reconoce más rápida y eficientemente. Tal proceso se llama memoria inmunológica; de ésta depende el éxito de inmunoterapias como las vacunas, que exponen a un individuo a antígenos microbianos con el fin de que en un futuro no desarrolle la enfermedad, y reducen el riesgo de un cuadro clínico significativo.

Especialización de la respuesta

Los agentes infecciosos tienen la capacidad de proliferar en el espacio extracelular o intracelular, lo que requiere el desarrollo de una respuesta inmunológica especializada que depende de su ubicación. Tanto la respuesta inmunológica innata como la respuesta inmunológica adaptativa tienen mecanismos capaces de eliminar ambos tipos de patógenos. Los anticuerpos producidos por las células plasmáticas y los linfocitos B van dirigidos por lo general contra patógenos que se desarrollan en el medio extracelular, mientras que un subtipo especializado de linfocitos T es capaz de detectar células infectadas con virus o que presentan algún tipo de transformación, y su actividad consiste en inducir la muerte por apoptosis con la finalidad de evitar la proliferación del patógeno y la infección de otras células.

Los principios de activación y establecimiento de la respuesta inmunológica son: eliminación de microorganismos patógenos mediante el reconocimiento de moléculas microbianas de la respuesta inmunológica innata; liberación de citocinas y presentación de antígenos que permite la interacción entre la respuesta inmunológica innata y la adaptativa; activación de los mecanismos de la respuesta inmunológica adaptativa altamente específicos; establecimiento de memoria inmunológica, y un mecanismo de tolerancia contra antígenos propios. Cabe mencionar que los procesos de control de la respuesta inmunológica son de suma importancia para evitar el desarrollo de diferentes patologías producidas por una respuesta sostenida por largos periodos. Así, una vez que el patógeno es eliminado, se produce una respuesta antiinflamatoria que permite la contracción celular; es decir, elimina la mayoría de los leucocitos que proliferaron con la finalidad de combatir al microorganismo, y favorece la reparación de los tejidos y la recuperación de la homeostasis.

Además de la división en innata y adaptativa, la respuesta inmunológica también se clasifica de acuerdo con la manera en que se produce:

a) Respuesta inmunológica activa natural: los patógenos pueden invadir al hospedero por medio de un mecanismo no controlado; o sea, el contacto se produce a través de un vector o la presencia del microorganismo en el ambiente. El individuo puede cursar con una infección clínica o subclínica y, por lo general, desarrolla células de memoria.

b) Respuesta inmunológica activa artificial: la administración de agentes patógenos vivos atenuados o muertos, así como de sus componentes a través de la vacunación, que genera una exposición controlada, produce una infección subclínica, no compromete la vida del individuo y puede producir las células de memoria.

c) Respuesta inmunológica pasiva natural: un recién nacido, que proviene de un ambiente estéril, necesita enfrentarse a diferentes condiciones con la finalidad de madurar su sistema inmunológico; mientras esto sucede, es susceptible a varias infecciones. Durante la lactancia, la madre provee de anticuerpos que protegen al neonato contra patógenos a los que ella ha desarrollado una respuesta inmunológica adaptativa.

d) Respuesta inmunológica pasiva artificial: se genera por la administración de anticuerpos específicos obtenidos de otro individuo o especie previamente inmunizado. Tal es el caso de los antivenenos; cuando se administran los anticuerpos neutralizan las toxinas, con lo que protegen al individuo de los efectos de éstas, e incluso de la muerte.

Respuesta inmunológica innata

La respuesta inmunológica innata se encarga del reconocimiento rápido de los agentes infecciosos, así como de la liberación de citocinas y quimiocinas que exacerban la respuesta para favorecer la eliminación de los agentes patógenos. Está constituida por barreras físicas y mecánicas, lo mismo que por leucocitos polimorfonucleares y mononucleares que protegen al individuo de los agentes patógenos que logran evadir las barreras físicas.

La piel y las mucosas constituyen barreras físicas contra los agentes patógenos. Estas barreras separan el organismo del mundo externo mediante delgadas capas celulares que cubren una amplia superficie; por ejemplo, el epitelio intestinal tiene cerca de 200 m^2

booksmedicos.org

de superficie, mientras que la piel tiene 2 m^2. Las células del epitelio producen AMP (del inglés *Antimicrobial Peptides*, o péptidos antimicrobianos), capaces de matar o inactivar diferentes microorganismos; entre los AMP se encuentran defensinas, catelicidinas, lectinas tipo C, ribonucleasas, proteínas S100 y la psoriasina. Otro mecanismo de defensa está constituido por barreras de tipo mecánico; en la mucosa los movimientos ciliares favorecen la expulsión de los microorganismos por medio de la remoción y el recambio de las mucosas; en este mismo sentido, los movimientos peristálticos son importantes para la expulsión de agentes parásitos del intestino.

La microbiota también está asociada con la defensa del organismo contra agentes patógenos. La piel y las mucosas se encuentran pobladas por microorganismos comensales, los cuales limitan el espacio disponible para el establecimiento de microorganismos invasores. La complejidad de la microbiota depende de múltiples factores; entre éstos, el ambiente en el que un individuo se desarrolla desde el momento de su nacimiento, su alimentación, el uso de antibióticos y la exposición a radiaciones.

Inflamación y activación de la respuesta inmunológica innata

Tras la ruptura mecánica de las barreras físicas debido a la invasión de un microogranismo o a un evento traumático, las células dañadas secretan DAMP (proteínas de choque térmico); los leucocitos residentes (mastocitos, células dendríticas y macrofágos) se activan al reconocer los DAMP o los PAMP procedentes del agente infeccioso, y generan moléculas como histamina, leucotrienos y prostaglandinas, lo que da inicio a una cadena de sucesos que provocan una respuesta inflamatoria caracterizada por calor, rubor (enrojecimiento), tumor, dolor y pérdida de la función (Figura 2-2). La histamina y las prostaglandinas que liberan al medio los mastocitos y otros leucocitos residentes producen la vasodilatación del epitelio vascular, lo que incrementa la permeabilidad y permite la salida de plasma al sitio de infección. Asimismo, las células del epitelio se activan e incrementan la expresión de moléculas de adhesión con la

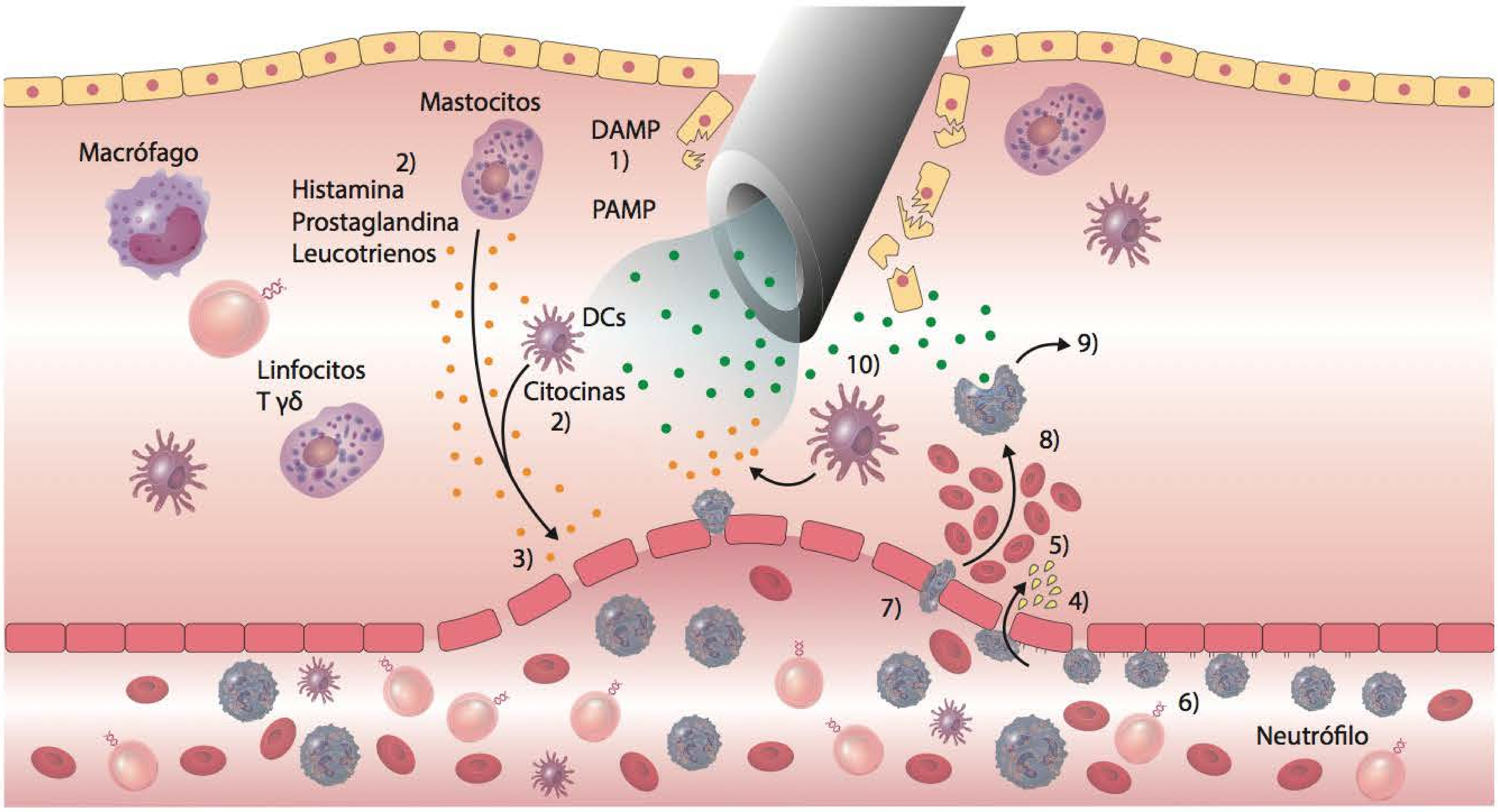


Figura 2-2. Inflamación
La respuesta inflamatoria implica una serie de acciones secuenciales que activan la respuesta inmunológica. 1) Después del daño tisular o la infección por microorganismos, los leucocitos residentes del tejido reconocen los DAMP o PAMP y secretan diferentes moléculas; por ejemplo, los mastocitos secretan leucotrienos y 2) las células dendríticas del tejido secretan citocinas. 3) Estos factores producen la dilatación de los vasos sanguíneos, 4) la activación de las células del epitelio para expresar moléculas de adhesión y 5) la permeabilidad de los vasos sanguíneos lo que permite la salida de suero y eritrocitos. 6) Las células del epitelio interactúan con los leucocitos de la circulación mediante un fenómeno conocido como *rolling*; esta interacción detiene a los leucocitos y les permite 7) transmigrar y 8) llegar al sitio de infección o daño, en donde células como los neutrófilos y macrófagos 9) fagocitan y 10) liberan citocinas, con lo que amplifican la respuesta. Esto da inicio a la respuesta inmunológica.

booksmedicos.org

finalidad de favorecer el fenómeno de diapédesis, en el que los leucocitos que se encuentran en la sangre migran al sitio de inflamación y participan en la respuesta inmunológica.

La activación del epitelio vascular induce la expresión de moléculas de adhesión, como la P-selectina, y la vasodilatación reduce la velocidad del flujo sanguíneo. La P-selectina interactúa con las integrinas que se encuentran en los leucocitos, y produce una adhesión rápida y transitoria constante, fenómeno llamado *rolling*. Después de unas horas de iniciado el proceso de inflamación, el endotelio vascular expresa E-selectina, la cual favorece un *rolling* más lento y, en consecuencia, la activación leucocitaria por parte de las quimiocinas. Los leucocitos incrementan su expresión de integrinas para formar interacciones cada vez más fuertes con el endotelio vascular hasta producir un alto total del *rolling*. Mediante cambios en el citoesqueleto, el leucocito realiza una transmigración del interior del vaso sanguíneo hacia al tejido, en donde realiza su función.

Respuesta inmunológica innata celular

Para discriminar entre lo propio y no propio, los leucocitos cuentan con receptores que son capaces de reconocer moléculas expresadas de forma genérica entre diferentes microorganismos. Estos receptores, denominados PRR, reconocen PAMP y DAMP; son codificados en la línea germinal y están presentes de forma intracelular y extracelular. Entre los PRR se encuentran:

a) TLR (del inglés *Toll Like Receptors*, o receptores tipo Toll). En la actualidad, en el ser humano se conocen 10 TLR. Los TLR-1, -2, -4, -5, -6 y -10 se encuentran en la superficie celular y reconocen PAMP provenientes principalmente de bacterias, hongos, parásitos, así como diferentes DAMP; mientras tanto, los TLR -3, -7, -8 y -9 se ubican dentro de la célula y reconocen ácidos nucleicos y otros productos virales.

b) RLR (del inglés RIG-1 *Like Receptors*, o receptores tipo RIG-1), que reconocen en especial ácidos nucleicos.

c) NLR (del inglés NOD *Like Receptors*, o receptores tipo NOD), que están en el interior de la célula y reconocen partículas virales y DAMP.

d) CLR (del inglés C-*Type Lectin Receptors*, o receptores de lectina tipo C) que se unen a carbohidratos.

Los PRR se encuentran en diferentes células, entre éstas neutrófilos, macrófagos, linfocitos B y células dendríticas (DC); sin embargo, los tipos de PRR y la cantidad de los mismos suele ser característica para cada estirpe celular.

Una vez que reconocen los PAMP o DAMP, las células de la respuesta inmunológica innata cumplen diferentes funciones y presentan varios mecanismos que les permiten eliminar con rapidez el patógeno o, en su caso, contener la infección hasta el desarrollo de la respuesta inmunológica adaptativa. Tras su activación, las células secretan diferentes citocinas, quimiocinas y otros factores que amplifican la respuesta y funcionan tanto de forma autocrina como paracrina. Cabe señalar que algunas citocinas, además de ser importantes para la comunicación celular, tienen acción directa sobre el agente invasor; por ejemplo, los interferones (IFN) son capaces de interrumpir la replicación viral dentro de las células en diferentes etapas, mientras que moléculas pertenecientes a la familia del TNF (del inglés *Tumor Necrosis Factor*, o factor de necrosis tumoral) inducen mecanismos de apoptosis celular, los cuales son importantes para combatir las células transformadas que en etapas tardías dan lugar a la formación de tumores.

Un mecanismo celular cuyo estudio ha cobrado importancia durante los últimos años es la capacidad de formar trampas extracelulares. Esta capacidad fue descubierta primordialmente en neutrófilos; no obstante, los mastocitos y los eosinófilos también la presentan. Las NET (del inglés *Neutrophil-Extracellular Tap*, o trampas extracelulares de neutrólifos) son un mecanismo de defensa utilizado por los neutrófilos como uno de los últimos recursos de respuesta, ya que produce la muerte celular. Las NET están constituidas por ácidos nucleicos y por el contenido de los gránulos del neutrófilo, lo que permite atrapar a los microrganismos en una red pegajosa y luego degradarlos mediante la acción de la lizosima y otros componentes granulares.

Otra función importante de los leucocitos que participan en la respuesta inmunológica innata es que son capaces de internalizar y degradar microorganismos, sobre todo por un proceso llamado fagocitosis. Este proceso también es importante para la activación de la respuesta inmunológica adaptativa mediante el proceso de presentación antigénica (Figura 2-3).

Células que participan en la respuesta inmunológica innata

Los neutrófilos constituyen del 50 al 70% de los leucocitos en la sangre, y son células con actividad fagocítica. Sus gránulos cuentan con diferentes enzimas y AMP que pueden ser liberadas al medio después

booksmedicos.org

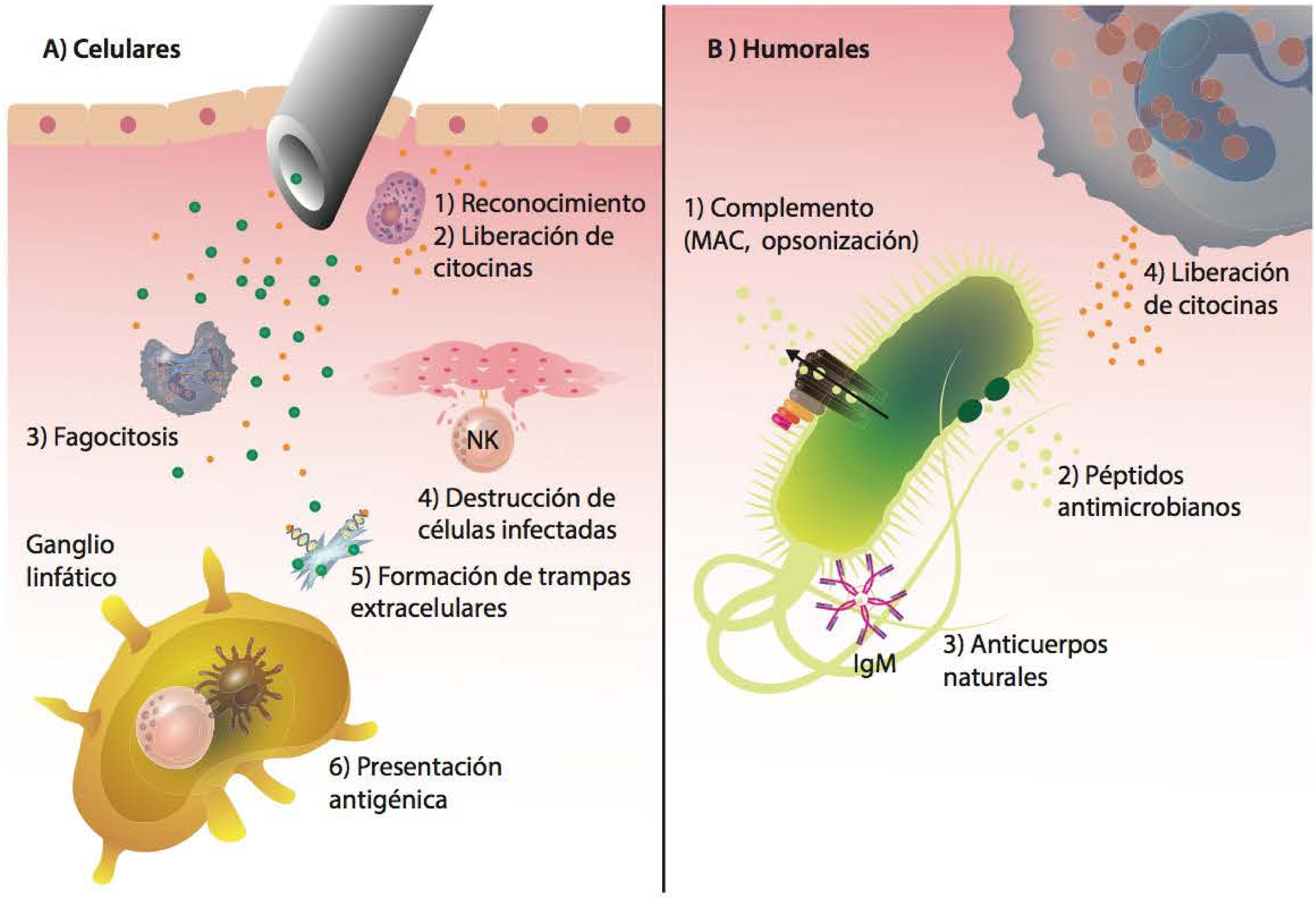


Figura 2-3. Mecanismos efectores de la respuesta inmunológica innata
La respuesta inmunológica innata presenta mecanismos celulares como el reconocimiento de DAMP y PAMP, la liberación de citocinas, la actividad fagocítica de los polimorfonucleares y mononucleares, la destrucción de células infectadas o transformadas por células NK o linfocitos T $\gamma\delta$, la formación de trampas extracelulares y la presentación de antígenos a linfocitos T. Asimismo, la actividad del complemento, la secreción de AMP y otras proteínas, lo mismo que de anticuerpos naturales por los linfocitos B1, forman parte de la respuesta inmunológica innata humoral.

de activarse. Asimismo, tienen la capacidad de producir grandes cantidades de ROS (del inglés *Reactive Oxygen Species*, o especies reactivas de oxígeno), RNS (del inglés *Reactive Nitrogen Species*, o especies reactivas de nitrógeno) y halogenuros que incrementan su actividad microbicida. Además de la fagocitosis, los neutrófilos pueden formar trampas extracelulares. Los neutrófilos se dividen en dos clases principales: N1 o proinflamatorios, y N2 o antiinflamatorios según las citocinas que producen, las que, a su vez, son responsables de su función.

Las células dendríticas se encuentran divididas en tres subclases principales: las células dendríticas plasmacitoides (pDC), las células dendríticas mieloides (mDC) y las células dendríticas intersticiales (iDC). Son las APC (del inglés *Antigen Presenting Cells*, o células presentadoras de antígeno) por excelencia, ya que tienen gran capacidad de migrar a los ganglios linfáticos, en donde encuentran a los linfocitos T, con quienes interactúan para iniciar la respuesta inmunológica adaptativa.

Los macrófagos y los monocitos son fagocitos mononucleares presentes en el tejido y la sangre. En el tejido, los macrófagos residentes son primordiales en el desarrollo, la homeostasis y la resolución de la inflamación. Por su parte, los monocitos participan de forma activa en los procesos inflamatorios y la resolución de infecciones, ya que, por encontrarse en el sistema circulatorio, tienen fácil acceso a órganos y tejidos, y migran de forma eficiente al sitio de la inflamación. Al igual que los neutrófilos, los macrófagos pueden dividirse en proinflamatorios (M1) o antiinflamatorios (M2). En este mismo sentido, los monocitos también pueden clasificarse en monocitos inflamatorios y monocitos *vigilantes* (del inglés *Patrolling Monocytes*).

booksmedicos.org

Los eosinófilos se encuentran presentes en la sangre, la piel, la médula ósea, el timo y las mucosas. Participan en la respuesta inmunológica innata contra patógenos, así como en la presentación de antígenos a los linfocitos T. Asimismo, los eosinófilos están relacionados con algunas reacciones de hipersensibilidad, ya que al activarse inducen la producción de mucina (la cual genera los síntomas característicos de las alergias aéreas, como la secreción nasal).

Los basófilos son una pequeña población de granulocitos en la sangre que no ha sido completamente estudiada y cuya función en la respuesta inmunológica no es del todo clara. Se sabe que son células que se encuentran en la sangre en su forma madura y que tras su activación migran a los ganglios linfáticos, donde producen grandes cantidades de interleucina (IL)-4. Pueden participar en la presentación de antígeno, y se les ha relacionado con el establecimiento de una respuesta inmunológica adaptativa contra helmintos al favorecer su expulsión del organismo. Sin embargo, los estudios en los que se realizaron dichas observaciones no son concluyentes.

Los mastocitos son células con morfología similar a la de los basófilos y proceden de un progenitor común. Los mastocitos salen de la médula ósea en forma inmadura y terminan su maduración en los tejidos, en los que permanecen largo tiempo. Se les ha relacionado con reacciones agudas de hipersensibilidad después del contacto con moléculas presentes en el ambiente que ocasionan una respuesta inmunológica en individuos susceptibles, conocidas como alérgenos.

Las células linfoides innatas, por ejemplo las células NK, son linfocitos que presentan receptores provenientes de la línea germinal. Las células NK tienen actividad citotóxica contra células transformadas o infectadas por virus, en especial mediante un mecanismo que involucra dos tipos de receptores. Los receptores encargados de la inhibición de la actividad citotóxica incluyen a los miembros de la familia KIR (del inglés *Killer Immunoglbulin-Like receptors*, o receptores asesinos parecidos a inmunoglobulina) encargados de reconocer moléculas del HLA (del inglés *Human Leukocyte Antigen*, o antígeno leucocitario humano) clases A, B y C, así como el NKG2A, que reconoce moléculas HLA-E. Otros tipos de KIR acoplados a la molécula DAP12 reconocen moléculas similares al HLA y son capaces de activar su efecto citotóxico. Cuando los receptores inhibidores no están presentes, la célula NK libera granzimas y perforinas, que producen la muerte de su célula blanco. La célula NK también produce quimiocinas y citocinas, como el IFN-γ, función que se incrementa con el reconocimiento de PAMP y DAMP por medio de sus TLR. Del mismo modo, se han descrito ILC (del inglés *Innate Lymphoid Cells*, o células linfoides innatas) en ratones y en el intestino humano: las ILC son fenotípicamente similares a las células NK y se cree que se relacionan durante su desarrollo. Estas células se dividen en ILC-1, ILC-2 e ILC-3, y algunos autores las consideran la contraparte innata de los linfocitos Th (del inglés *Helper*, o cooperadores) $CD4^+$ tipo Th1, Th2 y Th17, debido al perfil de citocinas que secretan. Se cree que estas ILC participan en la protección contra bacterias y helmintos; sin embargo, aún se desconoce su función precisa.

Los linfocitos Tγδ son células que participan lo mismo en la respuesta inmunológica innata que adaptativa debido a su variedad de funciones. A diferencia de los linfocitos Tαβ, los Tγδ reconocen antígenos no peptídicos como fosfoantígenos, isoprenoides, alquilaminas, moléculas no clásicas del MHC-I (del inglés *Major Histocompatibility Complex Class* I, o complejo principal de histocompatibilidad clase I), MICA y MICB. Los linfocitos $T_{V\gamma 9V\delta 2}$ secretan diferentes tipos de citocinas y se propuso su división en productores de IFN-γ, productores de IL-4, productores de IL-17, reguladores, aquellos similares a los linfocitos T_{FH} y aquellos con un perfil innato caracterizados por un comportamiento como APC. Se ha relacionado a estos linfocitos con una actividad citotóxica similar a la de los linfocitos Tc (del inglés *Cytotoxic*, o citotóxicos) $CD8^+$, y con una actividad cooperadora del tipo de la de los linfocitos Th $CD4^+$; interactúan con antígenos expresados en la molécula CD1 y representan una línea de defensa inicial en infecciones y malignidades.

Respuesta inmunológica innata humoral

Dentro de la respuesta inmunológica innata, hay moléculas capaces de tener actividad antimicrobiana. La piel y las mucosas secretan enzimas, como la lisozima y la lactoferrina, que afectan la supervivencia del microorganismo patógeno. En este sentido, moléculas como los AMP y el sistema del complemento participan de forma activa en la eliminación de microorganismos de forma poco específica.

Los AMP son moléculas presentes en las barreras físicas que ayudan a eliminar los patógenos antes de que invadan el organismo, además de que actúan a manera de agentes quimiotáxicos para los leucocitos. Son sintetizados por células epiteliales, macrófagos y otros leucocitos. Los AMP se encuentran de forma constitutiva en la piel y las mucosas, pero su

booksmedicos.org

producción puede incrementarse en la respuesta inflamatoria.

Las β-defensinas y las catelicidinas son dos familias de AMP presentes en el epitelio, cuya actividad antimicrobiana en la piel se ha descrito de modo profuso, mientras que las α-defensinas y las lectinas tipo C se encuentran, en particular, en el intestino. Las β-defensinas son AMP pequeños de 2 a 3 kDa con una estructura anfipática con aminoácidos catiónicos e hidrofóbicos, por lo que son capaces de insertarse en las membranas celulares mediante su unión a los lípidos; las defensinas generan poros en la membrana, con lo que pueden eliminar bacterias grampositivas, gramnegativas y otros parásitos. Las catelicidinas son una familia de péptidos con actividad similar a las defensinas; están constituidas por 18 residuos de aminoácidos (aa) o menos y se forman a partir de un solo precursor. Entre las catelicidinas se encuentra la LL37, sintetizada de forma abundante por los queratinocitos en procesos de inflamación. La LL37, además de ocasionar un daño directo en los organismos, es capaz de atraer a neutrófilos, mastocitos, monocitos y linfocitos T al sitio de infección.

Las α-defensinas presentes de forma abundante en el intestino son similares a las β-defensinas en su función y estructura; la diferencia principal entre las dos clases de defensinas radica en las posiciones de los enlaces disulfuro dentro de las cadenas (Figura 2-4). Por otra parte, las lectinas tipo C son capaces de unirse a los residuos de glucano de la pared celular de las bacterias grampositivas.

El sistema del complemento está conformado por una serie de proteínas solubles que produce principalmente el hígado y se encuentran en el suero, la linfa y el líquido intersticial. Sin embargo, los leucocitos también sintetizan algunas de estas proteínas con la finalidad de producir una respuesta local. Las proteínas del complemento por lo general deben ser escindidas para activarse. La cascada de activación puede llevarse a cabo por tres diferentes vías: la vía alterna, la vía de las lectinas y la vía clásica, que involucra la participación de anticuerpos y, por lo tanto, es un mecanismo dependiente de la respuesta inmunológica innata y de la adaptativa. Las tres vías de activación implican la formación de un conjunto enzimático denominado C3 convertasa y una C5 convertasa, que pueden llevar a la producción del MAC (del inglés *Membrane Attack Complex*, o complejo de ataque a membrana) y a la liberación de anafilatoxinas y opsoninas. La anafilatoxina producida por excelencia por el sistema de complemento es el fragmento C5a, mientras que C3b es una opsonina que facilita el proceso de internalización de los microorganismos cuando es reconocida por su receptor en los fagocitos. El sistema del complemento se encuentra finamente regulado, ya que algunos

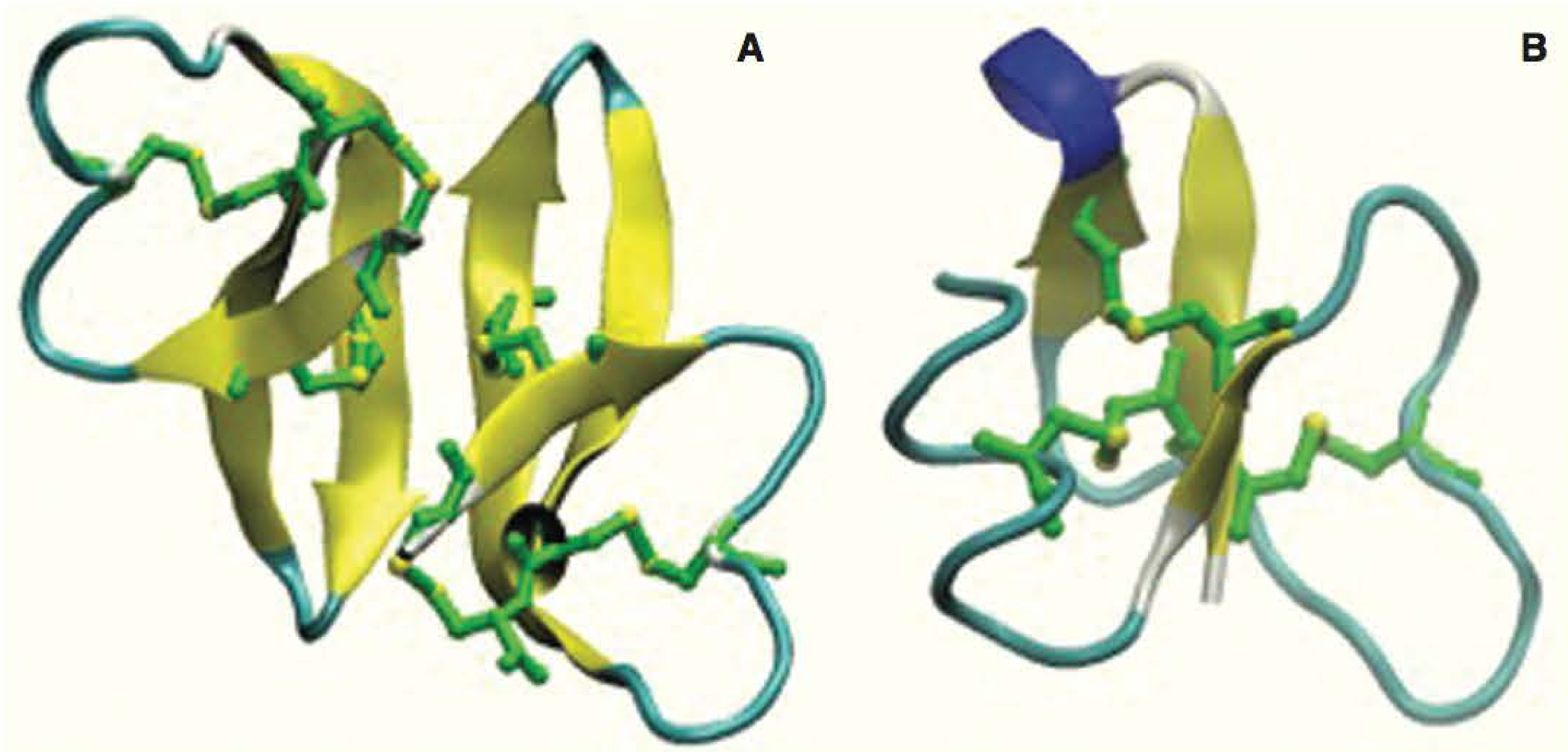


Figura 2-4. **Estructura de la α1-defensina y la β1-defensina humanas por difracción de rayos X**
Las α y β-defensinas son dos AMP anfipáticos capaces de insertarse en las membranas celulares de algunos patógenos para formar poros. **A**. La α1-defensina es un dímero de dos dominios all-β que forman una capa beta antiparalela central de seis hebras que se tuercen en los extremos. Cada dominio está formado por tres hebras en capa β antiparalela. Para mantener el plegamiento de la estructura tres puentes disulfuro por dominio refuerzan el mantenimiento de la capa β y el asa larga cercana al N-terminal (PDB ID. 3GNY). **B**. La β1-defensina es un monómero con un plegamiento all-β antiparalela reforzado por tres puentes disulfuro entre hebras β y asas más grandes. Se puede observar en el lado izquierdo una estructura al azar que parece una hélice formada por giros β (PDB ID. 1IJV).

booksmedicos.org

componentes, en específico C3, se activan de forma basal y la ausencia de mecanismos de regulación puede producir alteraciones y enfermedades autoinmunes. Cabe mencionar que el proceso de coagulación también puede activar al sistema del complemento; sin embargo, esta vía de activación aún no se considera como tal en sentido estricto, ya que es un proceso secundario a la cascada de la coagulación y no su principal función.

Un último mecanismo de respuesta inmunológica innata humoral son los anticuerpos *naturales* producidos por linfocitos B1. Estos linfocitos se encuentran en especial en el bazo y producen una respuesta contra anticuerpos no peptídicos, mediante un mecanismo independiente de linfocitos T. Los anticuerpos que producen son del tipo IgM y se caracterizan por una baja afinidad por el antígeno. La investigación en este ámbito se ha realizado sobre todo en ratones; la participación de estos anticuerpos en la respuesta inmunológica humana aún debe ser investigada.

Presentación de antígenos

Para ser reconocidas como propias, las células del organismo deben presentar moléculas características que así las identifiquen. Las moléculas del MHC, también denominadas HLA en seres humanos y H-2 en ratones, son las encargadas de ejercer dicha función. Existen dos clases principales: las moléculas del MHC-I –que son expresadas de forma ubicua por todas las células nucleadas del organismo–, y las moléculas del MHC de clase II (MHC-II) –que sólo son expresadas por las APC–.

Una vez que termina su vida útil, las proteínas celulares son metabolizadas por medio de unidades llamadas proteosomas; esto también sucede con las proteínas que no son funcionales. Los péptidos resultantes pueden ser transferidos al aparato de Golgi, ahí se unen a las moléculas del MHC-I y luego son enviados a la superficie. Sin embargo, los péptidos unidos al MHC-I pueden provenir de procesos infecciosos con virus o bacterias intracelulares y, por lo tanto, ser pieza clave de la respuesta inmunológica. Los linfocitos Tc CD8^{+} capaces de reconocer dichos péptidos en las moléculas del MHC-I lo hacen a través de su TCR (del inglés *T Cell Receptor*, o receptor de linfocitos T) y tienen una actividad citotóxica similar a las células NK.

Las APC son las encargadas de activar los linfocitos Th CD4^{+} –que reconocen péptidos presentados en el contexto molecular MHC-II–, y por lo general tienen unido un péptido proveniente del medio extracelular. Los macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y, en particular, las células dendríticas fagocitan microorganismos extracelulares, los degradan y luego los presentan en el contexto molecular del MHC-II.

La presentación cruzada dentro de las APC es un fenómeno que se produce cuando los péptidos provenientes del medio extracelular escapan del fagolisosoma y se unen a moléculas del MHC-I; del mismo modo, los péptidos de origen intracelular pueden presentarse en el contexto molecular del MHC-II al ser encerrados en los endosomas mediante procesos como la autofagia (Figura 2-5).

Respuesta inmunológica adaptativa

Debido a que los PRR son receptores codificados de línea germinal, su variabilidad es escasa y, por lo tanto, muchas veces ineficaz para eliminar al patógeno. La respuesta inmunológica adaptativa se caracteriza por el uso de receptores y anticuerpos altamente específicos, los cuales son resultado de la recombinación genética en células de la línea linfoide. Los linfocitos Tαβ y B son los principales componentes celulares de la respuesta inmunológica adaptativa celular, mientras que los anticuerpos son los representantes de la respuesta inmunológica adaptativa humoral.

El establecimiento de una respuesta inmunológica adaptativa eficiente depende de los mecanismos celulares y humorales de la respuesta inmunológica innata, entre éstos la presentación antigénica, la liberación de citocinas –que conducen a una respuesta adaptativa celular o humoral–, y la secreción de quimiocinas –que promueven la movilidad de los linfocitos T y B–. Cabe mencionar que las moléculas reconocidas por los BCR, TCR y anticuerpos son pequeñas porciones de un microorganismo o alérgeno denominado antígeno.

Linfocitos T y la respuesta inmunológica adaptativa celular

Los linfocitos T provienen de la línea linfoide durante la hematopoyesis y terminan su maduración en el timo, del cual deriva su nombre. Se dividen en dos subtipos según el TCR que presentan: linfocitos Tαβ y linfocitos Tγδ. Las cadenas que conforman el TCR provienen de un proceso de recombinación somática, en el que los segmentos de variabilidad V, diversidad D y unión J se recombinan entre sí de forma aleatoria; sin embargo, los linfocitos Tγδ tienen menor

booksmedicos.org

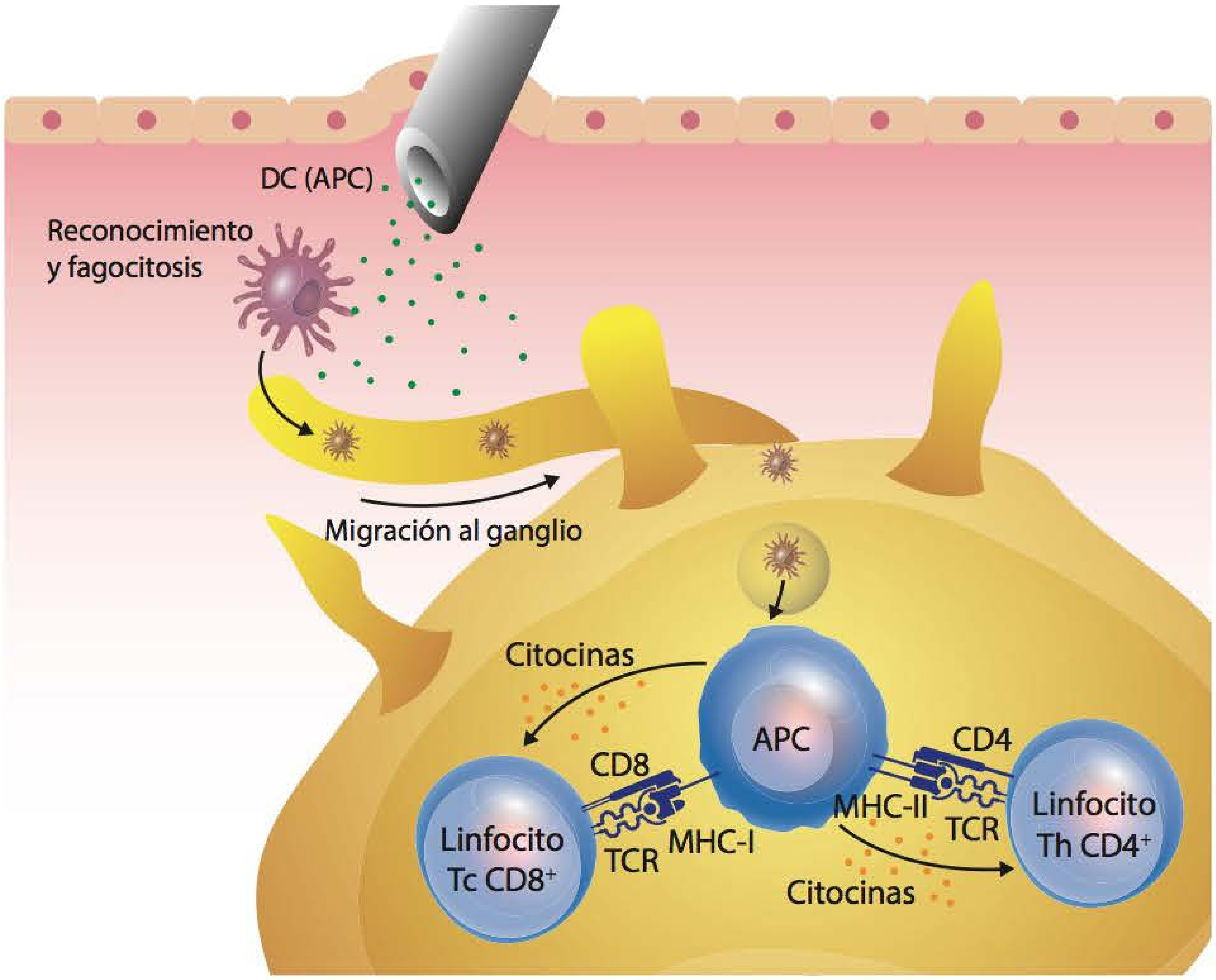


Figura 2-5. Presentación de antígenos
Las células dendríticas detectan y fagocitan los microorganismos en el sitio de infección para después migrar a los ganglios linfáticos cercanos; durante esta migración su capacidad fagocítica se reduce y su capacidad de expresar moléculas del MHC se incrementa. Una vez en el ganglio linfático, la célula dendrítica presenta los péptidos procesados en el contexto molecular del MHC-I a los linfocitos Tc CD8+, mientras que los péptidos cargados en moléculas del MHC-II son reconocidos por los linfocitos Th CD4+.

variabilidad y su actividad está relacionada principalmente con la respuesta inmunológica innata.

Con la finalidad de disminuir la probabilidad de que se desarrolle una respuesta inmunológica contra antígenos propios, los linfocitos Tαβ pasan por dos procesos de control durante su maduración en el timo. La selección positiva es un proceso por el cual los linfocitos T maduros son seleccionados por reconocer las moléculas del MHC con una afinidad intermedia. Por otro lado, los linfocitos se someten a una selección negativa y son eliminados por apoptosis en caso de que sean capaces de reconocer péptidos propios con alta afinidad. Una vez que el linfocito Tαβ pasa por este control es liberado a la circulación como linfocito Tc CD8+ o Th CD4+, considerados *naïve*, pues no se han expuesto a su antígeno específico.

Debido a la alta variedad de TCR presentes en el organismo, la probabilidad de encontrar varios linfocitos con la misma especificidad es muy baja, por lo que al activarse sufren un proceso de *expansión clonal*. Durante tal proceso, el linfocito se divide y permanece activo, para después dar lugar a la generación de células de vida larga, capaces de reconocer a su antígeno con mayor rapidez en comparación con la primera vez. A esto se le denomina memoria inmunológica.

Ya se mencionó antes que los linfocitos T sólo pueden detectar antígenos procesados. Los linfocitos Tαβ detectan péptidos presentados en el contexto molecular del MHC, mientras que los Tγδ reconocen antígenos no peptídicos, los cuales son presentados a través de moléculas homólogas al MHC, como es el caso de la familia CD1, expresada en las APC y prácticamente en todas las células del organismo. Cuando el linfocito T reconoce a su antígeno por medio de su TCR, se forma una sinapsis inmunológica compleja que implica a varios correceptores que estabilizan la unión; además, la influencia de las citocinas presentes en el medio es de vital importancia para la activación del linfocito.

Linfocitos Th CD4+: cooperación celular

Las células dendríticas que captaron el antígeno mediante procesos como la fagocitosis migran a los ganglios

booksmedicos.org

linfáticos, donde interactúan con los linfocitos Th CD4⁺ *naïve* al presentar antígenos en el contexto molecular del MHC-II. La molécula CD4 y otros correceptores establecen la unión entre las dos células. Además, la APC secreta diferentes citocinas que dan una segunda señal que permite una correcta activación linfocitaria. A pesar del conocimiento que se tiene de esta sinapsis inmunológica, aún no es claro si el linfocito T necesita más de una interacción con su antígeno para activarse; es decir, no se sabe si es dependiente de la densidad de interacciones TCR-MHC o si es dependiente del tiempo que duran las mismas.

De acuerdo con las citocinas presentes durante la sinapsis, el linfocito se activa en diferentes perfiles: Th1, Th2, Th17, T_{FH} (cooperadores foliculares), o Treg (reguladores). Los diferentes subtipos de linfocitos Th producen distintos tipos de respuestas inmunológicas al activar distintas estirpes celulares, ya sea una respuesta de tipo celular (Th1), humoral (Th2), proinflamatoria (Th17) o antiinflamatoria (Treg). Cada subclase produce un perfil de citocinas único y está regulada por diferentes factores de transcripción. La función principal de los linfocitos Th $CD4^+$ es, como su nombre lo indica, la cooperación con otras células con la finalidad de regular y promover la respuesta inmunológica mediante la secreción de citocinas. Asimismo, la cooperación entre los linfocitos T y B a través de la presentación de antígeno mediada por los linfocitos B, favorece la producción de anticuerpos y el *switch* o cambio de clase, lo mismo que el proceso de maduración de la afinidad.

Linfocitos Tc $CD8^+$ y respuesta inmunológica adaptativa celular

Los linfocitos Tc $CD8^+$ son capaces de reconocer péptidos procesados de forma similar que los linfocitos Th $CD4^+$ en los ganglios linfáticos, por medio de la presentación del antígeno por moléculas del MHC-I y, por lo general, en presencia de citocinas como la IL-12. Esta presentación es posible debido a la migración del agente infeccioso o los antígenos particulados a los ganglios linfáticos (en donde pueden infectar células residentes) o por presentación cruzada en las células dendríticas. Además, se observó que un linfocito Th $CD4^+$ puede participar en la activación de un linfocito Tc $CD8^+$ cuando se realiza la unión simultánea de ambas células a la misma célula dendrítica, mediante la estimulación de esta última por correceptores como CD40L, y la inducción de quimiocinas que le permiten al linfocito Tc $CD8^+$ aproximarse a la APC. Durante la infección, según estimaciones, los linfocitos Tc $CD8^+$ proliferan hasta por 19 ciclos y generan linfocitos efectores o de memoria; una vez eliminada la infección mueren por apoptosis –excepto los linfocitos Tc $CD8^+$ de memoria de vida larga–. El mecanismo citotóxico está mediado por el reconocimiento de su antígeno en la célula blanco por medio del MHC-I; luego secretan perforinas, que producen poros en las células, y granzimas, que activan la vía de las caspasas, lo que culmina en la muerte celular por apoptosis.

Linfocitos B y respuesta inmunológica adaptativa humoral

Los linfocitos B son células de origen linfoide que maduran en la médula ósea y pueden reconocer antígenos de forma nativa, o sin ser procesados, mediante su BCR. Este BCR lo constituye un anticuerpo monomérico de la clase IgD o IgM unido a las cadenas Igα e Igβ. Los anticuerpos son proteínas formadas por monómeros de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras con dominios de inmunoglobulina que, al igual que el TCR, son generadas tras un proceso de recombinación genética al azar de los segmentos V, D y J. Los anticuerpos generan un extenso repertorio capaz de reconocer casi cualquier antígeno.

Los linfocitos B pueden ser activados por dos diferentes vías. La vía timo independiente es aquélla por la que el linfocito B reconoce directamente a su antígeno sin necesidad de un estímulo externo, y se activa para dar lugar a una célula plasmática productora de anticuerpos. Sin embargo, en su mayoría este tipo de activación produce anticuerpos que presentan una baja afinidad por el antígeno y son de clase IgM. Por otro lado, una activación timo dependiente se observa cuando un linfocito Th $CD4^+$ secreta diferentes citocinas que influyen en la activación del linfocito B; esto permite su diferenciación a una célula plasmática productora de anticuerpos, además de que favorece un proceso de maduración de la afinidad y el *switch*, o cambio, en el isotipo del anticuerpo que se secreta. Por lo regular, una respuesta timo dependiente produce linfocitos B y células plasmáticas de vida larga, que producen niveles bajos de anticuerpos y son capaces de responder con mayor eficacia en un segundo encuentro con el antígeno.

En el ser humano, existen cinco clases de anticuerpos: IgM, IgD, IgG, IgA e IgE. Cada uno tiene características especiales que le confieren funciones específicas. Los anticuerpos son capaces de unirse a su antígeno presente en el medio y de llevar a cabo

booksmedicos.org

alguna de las siguientes funciones: el bloqueo del antígeno, la neutralización de toxinas, la opsonización –con lo que favorecen el proceso de fagocitosis y la activación de la vía clásica del complemento–, o la activación de diferentes estirpes celulares –como los mastocitos que se desgranulan cuando reconocen IgE por medio de su receptor de alta afinidad–.

Es importante mencionar que los linfocitos B se vuelven más eficientes como APC que las propias DC luego de que casi todo el antígeno fue eliminado, al reconocerlo, fagocitarlo y procesarlo en forma específica durante etapas tardías de la respuesta inmunológica (Figura 2-6).

Fases de la respuesta inmunológica adaptativa: memoria inmunológica

Como se mencionó, una de las características principales de la respuesta inmunológica adaptativa es su capacidad de generar memoria. Los linfocitos Th CD4⁺, linfocitos Tc CD8⁺ y los linfocitos B pueden producir una población de memoria que se mantiene presente aun después de que fue eliminado el antígeno y que son

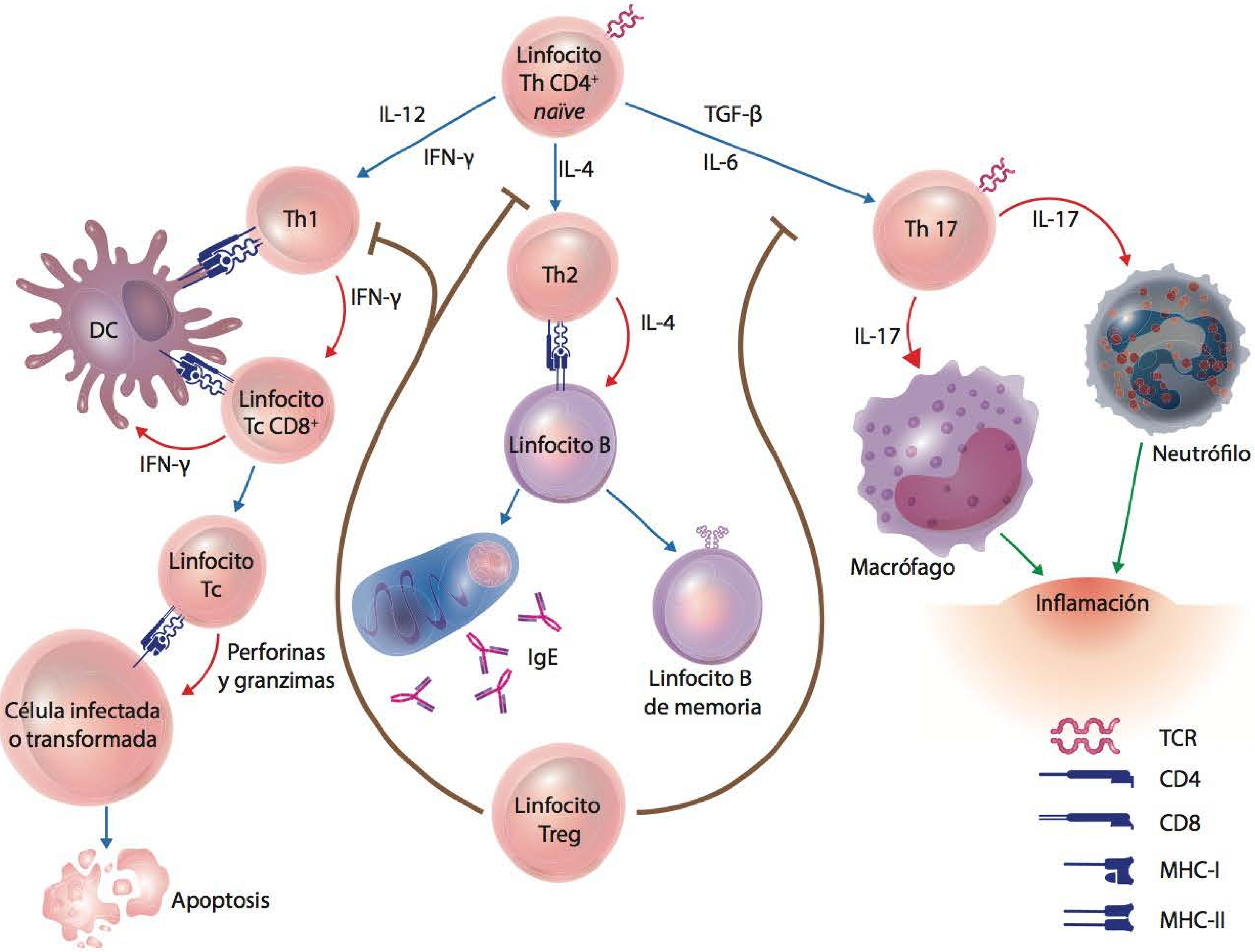


Figura 2-6. Mecanismos de la respuesta inmunológica adaptativa
Los linfocitos Th CD4⁺ *naïve*, después de interactuar con el antígeno y en presencia de diferentes citocinas, se diferencian en distintos subtipos. Los linfocitos Th1 CD4⁺ participan en la respuesta inmunológica celular, al proveer citocinas para que los linfocitos Tc CD8⁺ se activen correctamente y lleven a cabo su función citotóxica. Los linfocitos Th2 CD4⁺ participan en la respuesta inmunológica humoral; la respuesta timo independiente de los linfocitos B produce el *switch* o cambio de clase de anticuerpo, la maduración de la afinidad y la generación de memoria. Por otro lado, los linfocitos Th17 CD4⁺ participan en la respuesta inflamatoria al incrementar la actividad de las células de la respuesta inmunológica innata, como neutrófilos y macrófagos. Por último, los linfocitos Treg participan en la regulación de la respuesta inmunológica al inhibir su actividad luego de que la infección por el patógeno es eliminada.

booksmedicos.org

capaces de activarse con más rapidez y eficacia en un segundo encuentro. Estos linfocitos de memoria por lo general se encuentran en mayor número comparados con los linfocitos *naïve* dirigidos contra el mismo antígeno, además de que tienen mejor capacidad de respuesta ante bajas concentraciones de estímulo.

Los linfocitos Th $CD4^+$ específicos contra el antígeno sufren una activación y expansión clonal unos dos días luego de la infección. Sin embargo, para que se generen poblaciones de memoria se requiere una interacción eficiente durante varios días entre el TCR y su péptido, presentado en el contexto molecular del MHC. Enseguida de la eliminación del agente infeccioso, los linfocitos Th $CD4^+$ mueren de forma masiva por apoptosis y sólo sobrevive cerca del 5% después de dos a cuatro semanas. Las células que sobreviven el proceso de contracción sufren cambios fenotípicos, que las llevan de un linfocito altamente proliferativo a un linfocito en estado de quiescencia. Se sabe que la población de memoria que permanece luego de una infección no contiene todas las clonas que se activaron; se ha descrito que las clonas que permanecen como linfocitos de memoria muestran mayor avidez por el antígeno y pueden presentar una plasticidad más alta. Del mismo modo, se cree que los linfocitos Th $CD4^+$ que conforman la población de memoria pueden tener una actividad pobre durante una primoinfección, mientras que en el segundo encuentro su participación es crucial, además de que sus cambios fenotípicos y epigenéticos disminuyen su tiempo de respuesta. Es importante mencionar que se necesitan más investigaciones para comprender en su totalidad el proceso de generación de memoria en los linfocitos Th $CD4^+$.

La generación de memoria inmunológica ha sido investigada más profusamente en los linfocitos Tc $CD8^+$ que de los linfocitos Th $CD4^+$. Conviene recordar que la actividad citotóxica de los linfocitos Tc $CD8^+$ es crucial para la respuesta inmunológica contra patógenos intracelulares, por ejemplo los virus. Cuando el microorganismo patógeno es eliminado y se realiza la contracción linfocitaria, unos pocos linfocitos Tc $CD8^+$ permanecen como linfocitos de memoria. Para la generación de estos linfocitos de memoria es relevante la presencia de la IL-7 y la IL-15, las cuales inducen los cambios fenotípicos necesarios que les permiten permanecer en estado de quiescencia y reaccionar más rápido ante un segundo encuentro. Asimismo, la población de linfocitos Tc $CD8^+$ es heterogénea y puede establecerse en los tejidos y en la circulación como células residentes; esto les permite entrar en contacto con el antígeno y activarse con mayor eficiencia que los linfocitos Tc $CD8^+$ *naïve*. Cabe mencionar que los linfocitos Th $CD4^+$ y los linfocitos Tc $CD8^+$ pueden permanecer en el organismo aún en ausencia de su antígeno, y mantener su funcionalidad ante un segundo encuentro.

Al igual que los linfocitos T, los linfocitos B participan en el proceso de memoria inmunológica. En el primer reto contra un agente infeccioso, los linfocitos B se activan y se transforman en células plasmáticas de vida corta que pueden producir anticuerpos IgM detectables siete días después de la infección, y que alcanzan su pico máximo al día 15. El cambio de clase de los anticuerpos y la maduración de la afinidad es un proceso complejo que lleva varios días en el centro germinal; de los linfocitos B resultantes, aquellos que generan anticuerpos con mayor afinidad por el patógeno tienen mayor posibilidad de sobrevivir. En presencia de los linfocitos T_{FH} $CD4^+$, estos linfocitos B de centro germinal maduran y se comprometen como células plasmáticas o linfocitos B de memoria, o mueren por apoptosis. Las células plasmáticas de vida larga permanecen activas luego de la infección, y generan anticuerpos protectores sin la presencia del agente infeccioso, que pueden ser detectados por meses; aunque, al ser un estado de diferenciación terminal, estas células plasmáticas no tienen la capacidad de proliferar. Por otro lado, los linfocitos B de memoria permanecen en estado senescente hasta que se establece un segundo contacto con el patógeno, ante el cual son capaces de activarse y diferenciarse a células plasmáticas de modo más eficiente que un linfocito B *naïve*. Vale la pena mencionar que los linfocitos B de memoria sobreviven durante décadas en el ser humano, y se ha observado que, a pesar de no existir niveles detectables de anticuerpos en el organismo, si el individuo generó una memoria inmunológica, es probable que los linfocitos B de memoria sean capaces de activarse, proliferar y diferenciarse con rapidez a células plasmáticas, para restaurar así el nivel de anticuerpos protectores contra un antígeno particular (Figura 2-7).

IMPLICACIONES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Alteraciones de la respuesta inmunológica: inmunodeficiencias y autoinmunidad

La respuesta inmunológica es un proceso finamente regulado por mecanismos humorales y celulares. Sin embargo, factores genéticos, epigenéticos y

booksmedicos.org

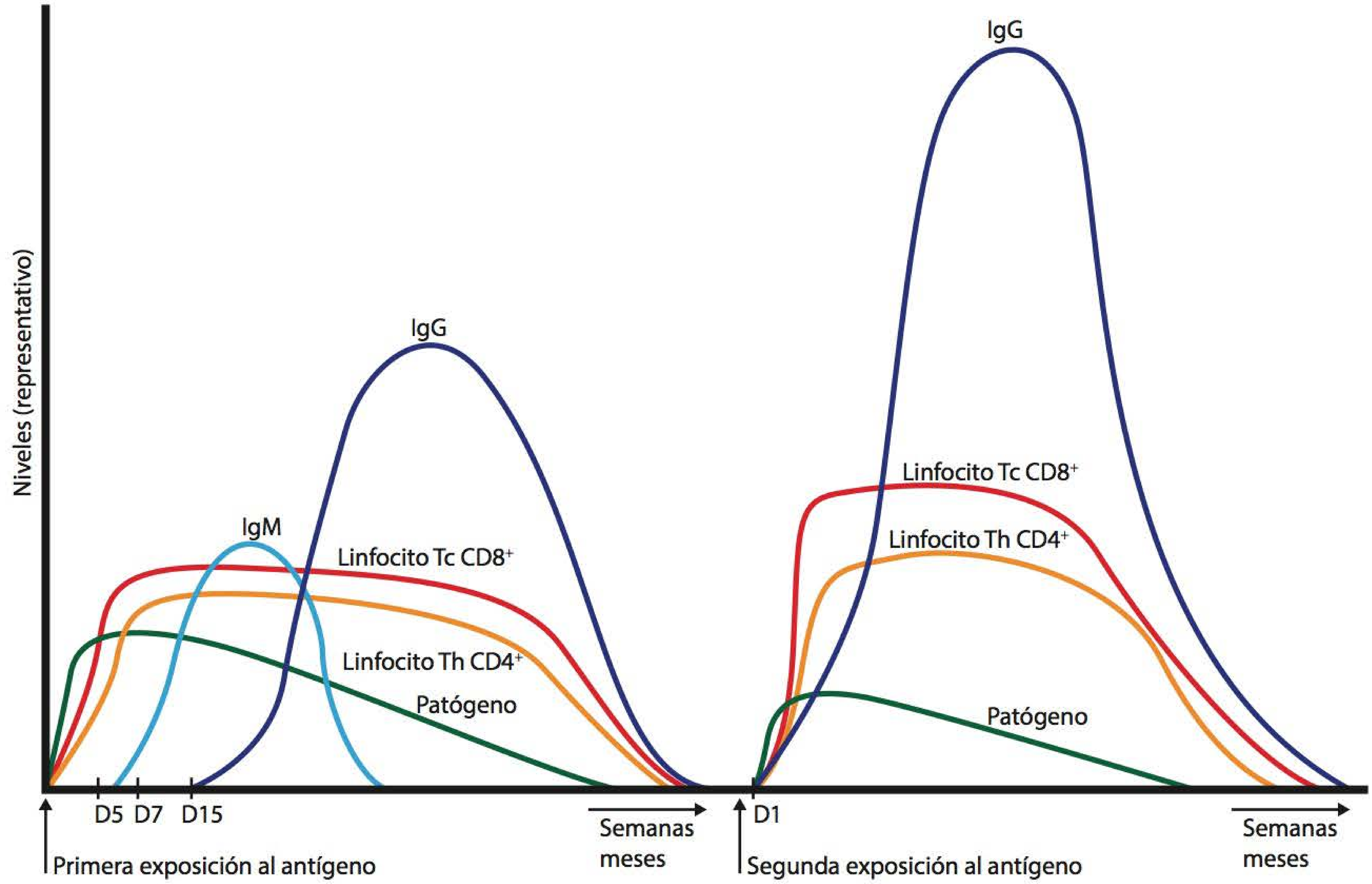


Figura 2-7. Respuesta inmunológica adaptativa y generación de memoria
Después del encuentro con un patógeno por primera vez, los linfocitos T proliferan y llegan a un número máximo alrededor del día 5, para disminuir su número de dos a cuatro semanas posteriores a la eliminación del microorganismo. Por otro lado, la respuesta por anticuerpos IgM es detectable el día 7, con un pico máximo de concentración el día 15; enseguida aparecen otros anticuerpos, como los de clase IgG con mayor afinidad y especificidad por el antígeno. Los anticuerpos son detectados meses más tarde de que el antígeno fue eliminado, debido a las células plasmáticas de vida larga. En una segunda infección, las células de memoria producidas durante la primera infección responden más rápidamente: los linfocitos T llegan a niveles máximos incluso luego del primer día de infección, mientras que la producción de anticuerpos IgG es mucho mayor a la observada la primera vez.

ambientales pueden alterar los mecanismos de regulación, lo que genera autoinmunidades e inmunodeficiencias, y reacciones de hipersensibilidad.

En las enfermedades autoinmunes, se dan alteraciones de la regulación, principalmente de los mecanismos de tolerancia –entre éstos los procesos de selección positiva y negativa de linfocitos T y B–, que conducen al desarrollo de respuestas inmunológicas contra moléculas propias. Cabe destacar que estas enfermedades se consideran crónicas, ya que al generar respuestas contra las moléculas presentes en el individuo, van mermando con lentitud las funciones de los órganos que afectan. Por ejemplo, en el SLE (del inglés *Systemic Lupus Erythematosus*, o lupus eritematoso sistémico) se producen anticuerpos dirigidos contra el material genético, los cuales se depositan en diferentes órganos –por ejemplo, los riñones, la piel y las articulaciones–, producen inflamación y, en consecuencia, la pérdida de la función. La generación y acumulación de dichos depósitos dependen del tiempo y de las alteraciones que dictan la gravedad y el avance del cuadro.

Por el contrario, cuando algún mecanismo de la respuesta inmunológica está ausente o no cubre sus funciones de manera adecuada, se presenta una inmunodeficiencia. Si las deficiencias son producto de alteraciones genéticas o epigéneticas se denominan inmunodeficiencias primarias. Cuando las alteraciones son producidas por el uso de medicamentos o infecciones, como en el caso del HIV, se les llama inmunodeficiencias secundarias o adquiridas. Estas inmunodeficiencias pueden involucrar mecanismos de la respuesta inmunológica innata o de la respuesta inmunológica adaptativa, como la deficiencia combinada grave. Los pacientes que presentan inmunodeficiencias tienen mayor susceptibilidad a las infecciones por patógenos oportunistas y al desarrollo de tumores.

booksmedicos.org

Otras alteraciones importantes son las hipersensibilidades. Los individuos que presentan reacciones de hipersensibilidad tienen cierto grado de susceptibilidad a partículas o moléculas que se encuentran de forma ubicua en el medio ambiente; por ejemplo, pólenes, alimentos e incluso algunos fármacos. Se clasifican en cuatro subtipos de acuerdo con los mecanismos de la respuesta inmunológica que participan, ya sean humorales o celulares, principalmente los anticuerpos del tipo IgE o IgG y los linfocitos T. Entre las hipersensibilidades se ubican las alergias, en las que un individuo susceptible genera anticuerpos IgE contra moléculas en el ambiente llamadas alérgenos, que desencadenan reacciones inflamatorias locales o sistémicas.

Producción de vacunas

El conocimiento que proviene desde la Antigüedad acerca de que el contacto previo con un agente infeccioso, o algún componente relacionado con el mismo, genera protección en el individuo, sumado a un mayor entendimiento de los aspectos inmunológicos implicados en la generación de una memoria inmunológica protectora, han permitido el desarrollo actual de diferentes vacunas. La finalidad de éstas es evitar la infección por agentes muy infecciosos y la aparición de la enfermedad, para promover el bienestar e incrementar la expectativa de vida de los individuos.

Los logros más importantes del proceso de vacunación son la erradicación de la viruela, el control casi total de la poliomelitis y la disminución de un 95% en la incidencia de enfermedades como difteria, rubéola, sarampión, paperas, tétanos y fiebre pertusis. Tales vacunas son administradas de acuerdo con esquemas de vacunación desarrollados a partir de diferentes estudios; sin embargo, hoy en día es necesario reevaluar muchos de estos esquemas debido a la introducción de nuevas vacunas, y a la consideración de una mayor efectividad en el *priming* inducido por éstas, lo que se traduce en una mejor respuesta inmunológica (Tabla 2-2).

Ya que los recién nacidos que aún no son vacunados contra algún agente infeccioso están expuestos al mismo, se analiza la posibilidad de un sistema de vacunación previo al nacimiento. Se ha observado que la inoculación de la madre con vacunas contra el tétanos y el virus de la influenza la protegen a ella y al recién nacido, el cual es defendido por una inmunidad pasiva natural. En el mismo sentido, la vacunación en adultos mayores es relevante debido a que ellos presentan cambios en la respuesta inmunológica que dependen de la edad, y son más vulnerables a infecciones ocasionadas por el virus de la influenza, el estreptococo del grupo B y el virus sincicial respiratorio.

El creciente número de bacterias resistentes a los antibióticos, así como las enfermedades emergentes –por ejemplo, la reciente epidemia del virus del ébola en 2014– son factores relevantes en el desarrollo de nuevas vacunas que permitan el establecimiento de una respuesta inmunológica efectiva para conseguir el control y la erradicación de más enfermedades, con lo que se promueve la salud y el bienestar de la población.

Otras terapias basadas en la respuesta inmunológica

Además de que se generan vacunas como estrategia preventiva contra las infecciones, en la actualidad se usan diferentes estrategias para modular la respuesta inmunológica en el tratamiento de diferentes enfermedades. Por ejemplo, aunque los sueros con anticuerpos neutralizantes contra venenos de arañas y serpientes se utilizan desde el siglo pasado, el desarrollo de la biomedicina ha permitido la construcción de anticuerpos dirigidos a antígenos específicos y su empleo en diferentes enfermedades; tal es el caso del Rituximab®, un anticuerpo quimérico dirigido hacia la molécula CD20, expresada por linfocitos B en varios tipos de linfomas.

Por otra parte, la generación de proteínas recombinantes ha permitido el uso de terapias inmunomoduladoras; así ocurre con el IFN-γ, que se utiliza en inmunodeficiencias –entre éstas, la enfermedad granulomatosa crónica– y en infecciones –por ejemplo, la tuberculosis pulmonar–.

Factores fisiológicos que alteran la respuesta inmunológica

Edad

La edad es, sin duda, uno de los factores fisiológicos con mayor influencia en el comportamiento del sistema inmunológico. El sistema inmunológico adquiere su madurez hasta un pico máximo en la edad adulta, para después entrar en un proceso de inmunosupresión natural. Por ello, los niños y adultos de edad avanzada son más susceptibles a ciertas infecciones y a desarrollar cáncer.

Durante la infancia, la actividad celular de poblaciones como los monocitos, los neutrófilos, las

booksmedicos.org

Tabla 2-2. Esquemas de vacunación por rango de edad en diferentes países

País	Niños (0-11 años)			Adolescentes (11-19 años)	Adultos (20-60 años)	Adulto mayor (60 años o más)
México	Difteria *Haemophilus influenzae* Hepatitis A Hepatitis B	Influenza Neumococo Parotiditis Poliomielitis Rotavirus	Rubéola Sarampión Tétanos Tosferina Tuberculosis	Difteria Rubéola Sarampión Tétanos Tosferina Virus del papiloma humano	Difteria Influenza Tétanos	Neumococo
Colombia	Difteria Fiebre amarilla *Haemophilus influenzae* Hepatitis A Hepatitis B	Influenza Neumococo Parotiditis Poliomielitis Rotavirus Rubéola	Sarampión Tétanos Tosferina Tuberculosis	Fiebre amarilla	Fiebre amarilla	Fiebre amarilla Influenza Neumococo
Argentina	Difteria Fiebre amarilla *Haemophilus influenzae* Hepatitis A Hepatitis B	Influenza Neumococo Parotiditis Poliomielitis Rotavirus Rubéola	Sarampión Tétanos Tosferina Tuberculosis	Fiebre hemorrágica Virus del papiloma humano	Difteria Hepatitis B Rubéola Sarampión Tétanos	
España	Difteria *Haemophilus influenzae* Hepatitis A Hepatitis B	Influenza Neumococo Parotiditis Poliomielitis Rotavirus	Rubéola Sarampión Tétanos Tosferina Varicela	Difteria Tétanos Virus del papiloma humano		Influenza Neumococo
Cuba	Difteria *Haemophilus influenzae* Hepatitis B Meningococo	Parotiditis Poliomelitis Rubéola Sarampión Tétanos	Tifoidea Tosferina Tuberculosis	Tifoidea Toxoide tetánico		Influenza

células dendríticas y las células NK se ve disminuida. Los monocitos presentan una secreción de citocinas proinflamatorias –el TNF-α, la IL-6, la IL-12 y el IFN-γ– menor en comparación con los adultos. Los niveles más altos de las primeras dos citocinas se alcanzan a los tres años, y los de la IL-12 y el IFN-γ se alcanzan hasta la adolescencia. En cuanto a las células dendríticas, la producción de citocinas también está comprometida. Por otra parte, los neutrófilos están en mayor cantidad en el suero comparados con los de la población adulta, pero tienen menor capacidad migratoria, mientras que las células NK presentan menor actividad citotóxica.

Los linfocitos proliferan mucho durante los primeros meses de vida e incluso hasta el primer año de edad; aunque, al igual que las células de la respuesta inmunológica innata, presentan algunas deficiencias. Los linfocitos Tc CD8+ necesitan mayor estímulo para activarse de modo correcto, en tanto que los linfocitos Th CD4+ tienden a madurar hacia un perfil Th2 debido a la falta de IFN-γ. Los números de linfocitos T de memoria son pobres durante la infancia. En el caso de los linfocitos B y la respuesta humoral, los niveles de producción de IgG se incrementan poco a poco hasta llegar a un 70% de los niveles adultos al año de edad, mientras que los niveles de IgA sólo llegan a un 30% y se presenta una respuesta disminuida a antígenos polisacarídicos. Sin embargo, la respuesta por anticuerpos a infecciones se beneficia ampliamente durante la lactancia debido a la transferencia pasiva natural, que confiere al recién nacido protección hasta los seis meses de edad.

A lo largo de la vida, las poblaciones linfocitarias se ven alteradas en respuesta a infecciones, exposición a radiaciones y otros factores biológicos y farmacológicos; asimismo, el proceso de crecimiento y los cambios hormonales pueden alterar de manera positiva o negativa la respuesta inmunológica. De forma natural, cuando los niveles leucocitarios

booksmedicos.org

disminuyen, la médula ósea los restablece mediante la hematopoyesis, pero la edad afecta la maduración de diferentes estirpes celulares, entre éstas los linfocitos. Con el paso del tiempo, un individuo reduce su capacidad de generar nuevas células para reconstituir sus poblaciones celulares. Asimismo, el timo –encargado de la maduración y liberación de linfocitos Th CD4$^+$ *naïve* a la periferia– involuciona con el envejecimiento, por lo que la diversidad en el repertorio de los linfocitos T se encuentra reducida. También existe un elevado porcentaje de linfocitos T de memoria, adquiridos en el transcurso de la vida en respuesta a infecciones, enfermedades oncológicas o autoinmunidades, por lo que la respuesta inmunológica adaptativa del individuo contra nuevas infecciones y retos inmunológicos, como las vacunas, se ve comprometida. Además, la exposición crónica a diferentes agentes infecciosos –por ejemplo, el citomegalovirus (CMV)– ocasiona que los linfocitos T específicos sufran una expansión indiscriminada, lo que por último lleva al *agotamiento* clonal.

Género

Hoy en día, se sabe que las diferencias determinadas por la carga genética de los cromosomas tienen un impacto significativo en la respuesta inmunológica. Entre éstas se encuentran los genes regulados por el cromosoma X, así como la influencia de las hormonas sexuales en el comportamiento celular, que son independientes del género, es decir, del comportamiento. Por ejemplo, se ha demostrado que existe una variación en la susceptibilidad ante algunas infecciones: el hombre es más susceptible a contraer tuberculosis, leshmaniasis y lepra, mientras que las mujeres sanas entre 18 y 64 años tienden a generar una respuesta más alta después de la vacunación que los hombres. Esta diferencia también se refleja en la aparición de enfermedades autoinmunes, que es más común en mujeres que en hombres y a una edad de aparición menor.

Entre los genes que están en el cromosoma X se cuentan el TLR-7, el factor Foxp3, el CD40L y el IRAK. En tanto que en la mujer hay un mosaico genético en la expresión de un solo cromosoma X que genera cambios en el comportamiento celular, el hombre solamente cuenta con un cromosoma X expresado en todas las células, por lo que su alteración puede ocasionar deficiencias más graves en la respuesta inmunológica. Esta doble carga del cromosoma X en mujeres se ha relacionado con la susceptibilidad a desarrollar enfermedades autoinmunes, tendencia que se observa en personas con síndrome de Klinefelter XXY, y que disminuye en mujeres con síndrome de Turner con fenotipo X0.

La respuesta celular a los niveles de testosterona y estrógenos también influye el comportamiento celular de los leucocitos. En las mujeres, los estrógenos están expresados en linfocitos T y B, células dendríticas, neutrófilos, macrófagos, células NK, médula ósea y células endoteliales. A su vez, se ha observado que la unión de los estrógenos a su receptor de membrana permite la amplificación de las cascadas de señalización, mientras que los receptores intracelulares interactúan con algunas moléculas, como el factor de transcripción NF-κB. Los efectos de los estrógenos incluyen la disminución de la linfopoyesis de linfocitos B al regular la producción de la IL-7 por las células del estroma de la médula ósea, lo mismo que al estimular la producción de anticuerpos. En linfocitos T, se promueve la linfopoyesis, el escape del proceso de selección negativa y un incremento en el flujo de Ca^{2+} en los linfocitos T activados. Además, de acuerdo con la concentración de estrógenos se favorece o inhibe el que se generen linfocitos Th1.

Por otra parte, el estradiol y la progesterona inducen cambios en la expresión de moléculas de adhesión en leucocitos, lo que afecta que migren a los sitios de inflamación. Se describió que la progesterona favorece la producción de IL-4 por parte de los linfocitos Th2 y la quimiotaxis de los granulocitos.

Ciclo circadiano

El ciclo circadiano es un proceso de regulación en los mamíferos que influye en el comportamiento celular y fisiológico, y dura aproximadamente 24 horas. La información del ciclo circadiano se envía a los leucocitos y órganos linfoides cuando se transmiten señales neurales y endocrinas, lo que afecta la función citotóxica de las células NK, la fagocitosis y la inflamación.

El marcapasos principal del ciclo circadiano se encuentra en el núcleo supraquiasmático del cerebro; ahí se integran las señales fisiológicas y ambientales a partir de las que se coordinan las funciones de los órganos y sistemas, como las provenientes del hipotálamo y del sistema nervioso central. Moléculas como las hormonas glucocorticoides, las catecolaminas, la melatonina y la hormona del crecimiento presentan niveles dependientes del ciclo circadiano y mantienen los relojes biológicos periféricos en funcionamiento; entre éstos, la actividad del sistema inmunológico. Estudios en animales han demostrado que la susceptibilidad a infecciones es mayor en el intervalo de reposo, debido a que los glucocorticoides favorecen el establecimiento de una respuesta antiinflamatoria. Este hecho puede deberse a la necesidad

booksmedicos.org

de estar más protegidos contra los agentes patógenos durante el periodo de actividad, cuando la ingesta de alimentos y el movimiento favorecen la exposición a diferentes factores, mientras que una menor respuesta durante el periodo de descanso permite el ahorro de la energía necesaria para el mantenimiento del sistema.

Entre los componentes específicos del sistema inmunológico que son afectados por el reloj biológico se encuentran algunas citocinas: los niveles séricos de TNF-α y la IL-6 presentan sus picos máximos a las 3 y 6 de la mañana, respectivamente. Por otra parte, tanto las células de la respuesta inmunológica innata como adaptativa pueden ser influenciadas por estos ciclos de actividad y reposo. Las células NK tienen actividad citotóxica y producen cito cinas en forma dependiente de la producción de propiomelanocortina en el núcleo arciforme; por ejemplo, la β-endorfina derivada de la propiomelanocortina induce la producción de IFN-γ y granzima B, los cuales tienen un pico en su concentración durante el día.

En cuanto a los linfocitos T, se sabe que sus niveles máximos en suero correlacionan con el pico máximo de melatonina durante la noche; sin embargo, es importante mencionar que los linfocitos Th CD4$^+$ efectores no presentan alteraciones en la cantidad dependientes del ciclo circadiano, en tanto que los linfocitos Tc CD8$^+$ efectores tienen variaciones con una amplitud larga y un pico en los niveles a lo largo del día. Esta diferencia en el comportamiento se atribuye a que los linfocitos Th CD4$^+$ parecen estar regulados por el cortisol, mientras que los linfocitos Tc CD8$^+$ son regulados por la epinefrina endógena, pero tales observaciones aún no son concluyentes.

Microbiota

Como se mencionó, el organismo se encuentra colonizado por diferentes microorganismos que inhiben el establecimiento de patógenos en la piel y en las mucosas. Cuando un bebé nace, se expone a gran cantidad de microorganismos en el ambiente que comienzan a establecerse en los espacios estériles de la piel y las mucosas, durante un proceso que lleva alrededor de tres años, en el cual las especies colonizantes sufren varios recambios entre prueba y error. Las bacterias, los hongos, los virus y algunas arqueobacterias forman parte de la microbiota. El primer contacto con los microorganismos se da por medio de la exposición a la flora del tracto vaginal de la madre, con lo que la piel comienza a colonizarse. Además, los microorganismos adquiridos durante el primer respiro se establecen en las mucosas. El consumo de leche materna también es un factor determinante para el establecimiento de microorganismos en las mucosas del neonato, ya que la inmunidad pasiva natural que brinda la madre elimina bacterias específicas y permite el desarrollo de otras.

En estudios con animales libres de gérmenes se observó que la microbiota favorece la liberación de AMP, como las angiogeninas en el intestino; la secreción de anticuerpos IgA a las mucosas, y eleva los niveles séricos de IgG, IgM e IgA. Por otro lado, la administración de antibióticos produce una disminución de la respuesta antiviral en infecciones con el virus de la influenza, lo que incluye la respuesta inmunológica mediada por linfocitos Th CD4$^+$, Tc CD8$^+$ y B. Por esto se cree que el mantenimiento de los microorganismos simbiontes tiene un impacto benéfico en el desarrollo de la respuesta inmunológica adaptativa.

Otra observación indica que la ausencia de microorganismos comensales en el tracto gastrointestinal reduce de modo drástico los niveles de linfocitos Treg que median los procesos inflamatorios; además, ocasiona una inadecuada estimulación de linfocitos Th17 que producen AMP protectores contra agentes patógenos y favorecen un proceso inflamatorio no patológico. Es por ello que la ausencia de microbiota en los animales que viven en condiciones estériles produce mayor susceptibilidad a miroorganismos como *Shigella* y *Leishmania*. Sin embargo, uno de los aspectos determinantes de la influencia de la microbiota en la respuesta inmunológica es el tipo de organismos por el cual está constituida. Es importante mencionar que no todas las especies bacterianas inducen un equilibrio entre los linfocitos Treg y los linfocitos Th17 presentes en el intestino, lo que puede ocasionar enfermedades inflamatorias debido a la prevalencia de los linfocitos Th17 sobre los Treg.

booksmedicos.org

Resumen

El organismo humano se encuentra en constante interacción con el medio ambiente y se enfrenta a diversos agentes que alteran su homeostasis. La respuesta inmunológica cuenta con mecanismos capaces de distinguir entre los componentes propios y no propios, con la finalidad de activar diferentes mecanismos que permiten al cuerpo regresar a su estado de equilibrio. Los leucocitos, principales células de la respuesta inmunológica, se desarrollan en los órganos linfoides primarios y realizan su función en los órganos linfoides secundarios. Presentan distintos receptores que reconocen los agentes patógenos que entran en contacto con el organismo y establecen una respuesta que, por lo general, concluye en la eliminación de los patógenos.

El sistema inmunológico se divide en dos ramas básicas. La primera es la respuesta inmunológica innata, que llevan a cabo primordialmente células de origen mieloide, las cuales reconocen moléculas que son comunes en varios microorganismos o que provienen de daños fisiológicos. Estos leucocitos se activan y liberan moléculas pequeñas que direccionan y amplifican la respuesta; así, eliminan los agentes infecciosos a través de mecanismos celulares, como la formación de trampas extracelulares o la fagocitosis. Por otra parte, un conjunto de proteínas denominado sistema del complemento constituye la respuesta inmunológica innata humoral y presenta vías de activación más especializadas.

La segunda rama de la respuesta inmunológica se llama adaptativa y suele depender de la activación de la respuesta innata. Involucra la actividad de los linfocitos T y B, los cuales presentan mecanismos celulares –por ejemplo, actividad citotóxica– y humorales –como la producción de anticuerpos específicos contra el patógeno–. Una de las características más importantes de la respuesta inmunológica adaptativa es su capacidad de generar memoria: después de un primer encuentro y de la eliminación de un agente infeccioso específico, una pequeña proporción de linfocitos T y B permanece en el organismo a manera de células de memoria, las cuales se activan con mayor rapidez ante un segundo encuentro con el mismo microorganismo.

A pesar de ser altamente regulada, la respuesta inmunológica puede tener alteraciones debido a predisposiciones genéticas y factores ambientales, lo que da lugar a una respuesta deficiente (o inmunodeficiencia), a una activación contra componentes propios (o autoinmunidades), e incluso a respuestas exacerbadas (por ejemplo, las hipersensibilidades, entre las que se encuentran las alergias). Además, la respuesta inmunológica es afectada por diferencias inherentes a cada individuo; entre otras, la edad, el sexo y el ciclo circadiano.

Las ilustraciones científicas fueron amablemente donadas por el Dr. Rodrigo Arreola y construidas mediante el programa "VMD – Visual Molecular Dynamics" desarrollado por Theoretical and Computational Biophysics Group de la Universidad de Illinois at Urbana-Champaing, como herramienta gráfica para la comunidad científica (Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K., "VMD - Visual Molecular Dynamics", J. Molec. Graphics, 1996, vol. 14, pp. 33-38.) http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/"

PDB ID. 3GNY: Through the looking glass, mechanistic insights from enantiomeric human defensins. Wei G, de Leeuw E, Pazgier M, Yuan W, Zou G, Wang J, Ericksen B, Lu WY, Lehrer RI, Lu W. J Biol Chem. 2009 Oct 16;284(42):29180-92.

PDB ID. 1IJV: The structure of human beta-defensin-1: new insights into structural properties of beta-defensins. Hoover DM, Chertov O, Lubkowski J.J Biol Chem. 2001.

Lecturas sugeridas

Eisen HN. Antibody enhancement of antibodies: how low-affinity antibodies produced early in immune responses are followed by high-affinity antibodies later and in memory B-cell responses. *Cancer Immunology Research*. 2014;2(5):381-92.

Gasper DJ, Tejera MM y Suresh M. CD4 T-cell memory generation and maintenance. *Critical Reviews in Immunology*. 2014;34(2):121-46.

Moser M, Leo O. Key concepts in immunology. *Vaccine*. 2010;28,Supl3:C2-13.

Muller WA. Getting leukocytes to the site of inflammation. *Veterinary Pathology*. 2013;50(1):7-22.

Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human system. *Virulence*. 2010;1(5):440-64.

booksmedicos.org

Capítulo 3

Arquitectura del sistema inmunológico

ARMANDO PÉREZ TORRES

HEMATOPOYESIS

Contenido del capítulo

Hematopoyesis
Arquitectura de los órganos linfoides primarios: médula ósea y timo
Arquitectura de los órganos linfoides secundarios
Lecturas sugeridas

La hematopoyesis es la formación de células sanguíneas. En el humano, la eritropoyesis inicia en la segunda semana de vida intrauterina en los islotes sanguíneos de la pared del saco vitelino, mientras que la mielopoyesis o formación de células mieloides (granulocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas) empieza en el saco vitelino alrededor de las semanas 3 a 4 de gestación. Más tarde, se sustenta en las células madre hematopoyéticas (HSC, del inglés *Hemopoietic Stem Cells*) derivadas del mesodermo de la región mesonefros-gónada-aorta. En la semana 5 de gestación las HSC se establecen en el hígado fetal, lo que da lugar a células mieloides, linfoides y eritroides; así se mantiene la hematopoyesis hepática hasta las semanas 20 a 24. Luego, las HSC migran y colonizan el bazo y el timo fetales. En el segundo trimestre de gestación, la médula ósea es colonizada por HSC; de esta forma se mantiene la hematopoyesis durante toda la vida y se originan todas las células de la sangre (Figura 3-1).

Las HSC son células madre (troncales) pluripotenciales que se autorenuevan por mitosis y son capaces de diferenciarse en varios tejidos, y de reparar y regenerar tejidos dañados. En humanos, fenotípicamente son $CD34^{+}CD90^{+}CD38^{-}$ y Lin- (marcador de no compromiso con linajes de diferenciación hematopoyética).

En condiciones normales, hay una HSC por cada 100 mil células nucleadas de la médula ósea y sólo 5 a 10% están en mitosis; al dividirse, mantienen su número y una de las células hijas puede diferenciarse en células madre mieloides y células madre linfoides. Ambas son multipotenciales y no son autorrenovables, pero originan células bipotenciales y unipotenciales específicas de linaje.

La célula madre mieloide es conocida como unidad formadora de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos o CFU-GEMM (del inglés *Colony Forming Unit-Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte, Megakaryocyte*). La CFU-GEMM origina tres CFU:

a) CFU-EM: célula madre bipotencial precursora de CFU-E, precursora de eritroblastos y de CFU-Meg, precursora de megacarioblastos.

b) CFU-GM: célula madre bipotencial común a mieloblastos y monoblastos, que prolifera y se diferencia en células madre unipotenciales de neutrófilos (CFU-G), de monocitos (CFU-M), de eosinófilos (CFU-Eo) y de basófilos/mastocitos (CFU-Bas/MC, Bas en la médula ósea y MC en la mucosa gastrointestinal).

booksmedicos.org

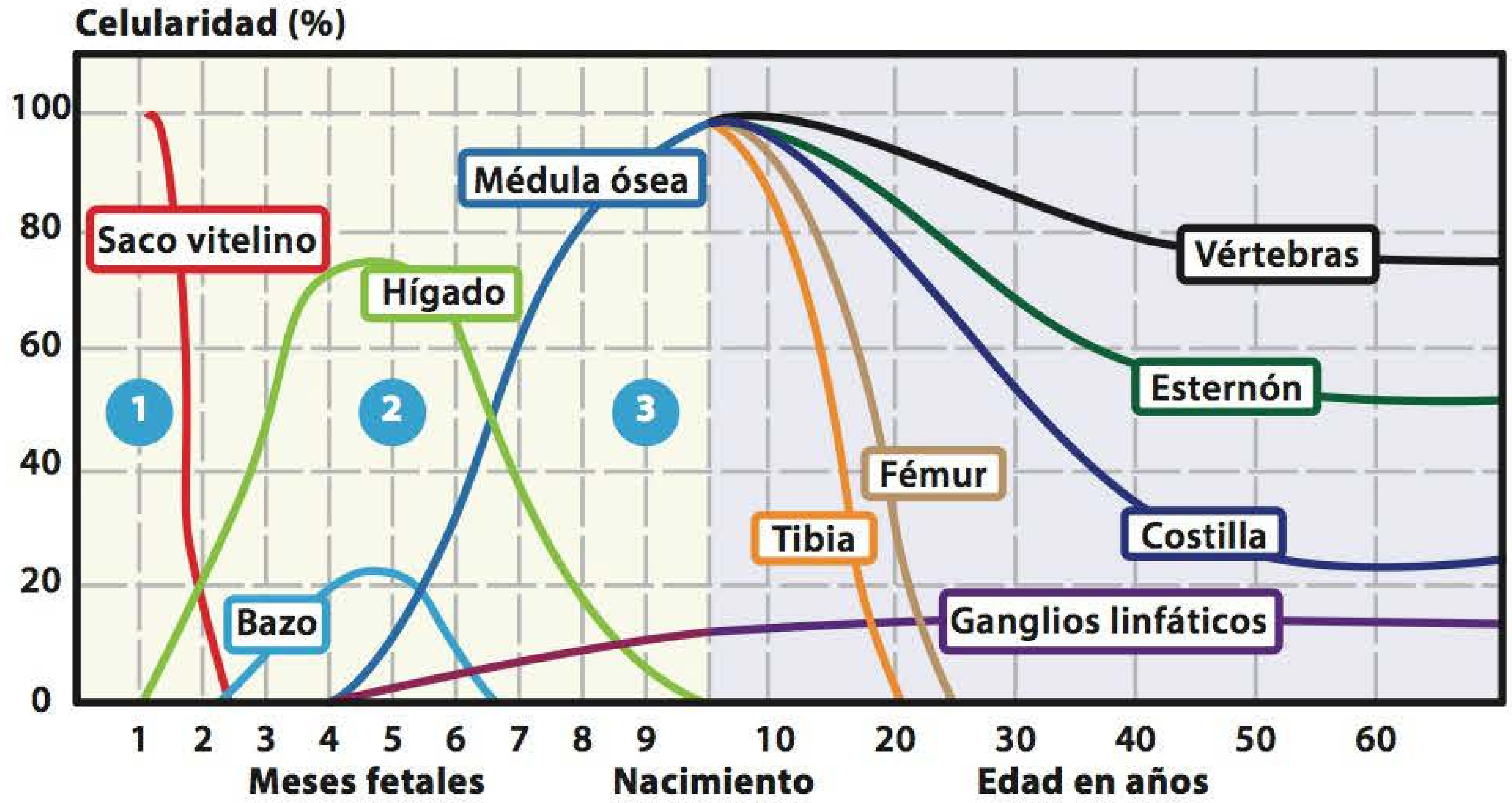


Figura 3-1. Ontogenia de las tres fases de la hematopoyesis
Mesoblástica (1), hepática (2) y mieloide (3). Posnatalmente, la hematopoyesis normal sólo ocurre en la médula ósea. Alrededor de la pubertad empieza a decaer en el esqueleto apendicular, pero se mantiene en los huesos planos e irregulares del esqueleto axial durante toda la vida. El timo y todos los órganos linfoides secundarios no están representados, aunque también contribuyen mediante la linfopoyesis. En algunos modelos animales, el bazo es trombocitopoyético luego del nacimiento.

c) CFU-DC: se diferencia en células dendríticas (DC), aunque éstas también pueden derivar de monocitos y de células madre linfoides. Todas las CFU presentan las mismas características: núcleo redondo, escaso citoplasma basófilo y son similares a un linfocito pequeño. Los primeros estadios histológicamente diferenciados son el eritroblasto, el megacarioblasto, el mieloblasto y el monoblasto. Los dos últimos son difíciles de distinguir entre sí.

La célula madre linfoide (CFU-L) origina células madre de linfocitos T, células madre de linfocitos B, células *Natural Killer* (NK) y linfocitos NKT (T citotóxicas naturales). La célula madre de los linfocitos T, NK y NKT sale de la médula ósea, circula en la sangre hasta llegar al timo, donde prolifera y origina linfocitos maduros. Por el contrario, la célula madre de los linfocitos B permanece y prolifera en la médula ósea, donde originará linfocitos B maduros.

La médula ósea y la mayoría de las células que se originan en ésta (eritrocitos, plaquetas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos) conforman el tejido mieloide. La médula ósea y el timo son los órganos linfoides primarios, porque en su microambiente las células derivadas de los progenitores linfoides completan su madurez. Los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfoide asociado a las mucosas integran los órganos linfoides secundarios. Por lo tanto, la médula ósea está formada de tejido linfohematopoyético y es un órgano linfoide primario, en donde maduran los linfocitos B (Figura 3-2).

La vida media de los eritrocitos es de 120 días; la de las plaquetas de 10 días y la de los leucocitos desde unos minutos hasta 16 horas, según el tipo celular y si se encuentren o no en los tejidos conjuntivos.

Los leucocitos pueden dividirse en células mieloides, que incluyen granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células cebadas), monocitos, macrófagos y DC, y células linfoides (linfocitos T, y linfocitos B, cada uno con diferentes subpoblaciones funcionales y células NK). Casi todos los leucocitos son células migratorias en la sangre, algunas en la linfa y en el tejido conjuntivo de los órganos. Responden con rapidez a señales de daño tisular e infecciones mediadas por citocinas y quimiocinas al ejercer acciones de protección, como fagocitosis de patógenos y restos celulares.

Los linfocitos son las principales células efectoras de la respuesta inmunológica adaptativa. Los linfocitos B maduros recirculan por los vasos sanguíneos y alcanzan los órganos linfoides secundarios, donde forman los folículos linfoides o las zonas B dependientes. Con respecto a los linfocitos T, la médula ósea exporta las células precursoras al timo, en el que completan su diferenciación hasta linfocitos T maduros vírgenes. Luego recirculan en la sangre, entran a los órganos linfoides secundarios y se ubican de manera difusa entre los folículos linfoides. En los sitios anatómicos mencionados, la vida media de los linfocitos depende de si están o no activados por el Ag (antígeno) y de las señales coestimulatorias que reciben durante esta respuesta (véanse más adelante los procesos de ontogenia de linfocitos T y B). Los linfocitos B pueden activarse de modo directo con el Ag y los linfocitos T por medio de la presentación de Ag por las DC. Los linfocitos activados se diferencian en células efectoras citotóxicas (Tc), cooperadoras productoras de citocinas (Th), o productoras de anticuerpos (células plasmáticas). La vida media de los linfocitos B es de 5 a 30 días, mientras que los linfocitos T pueden vivir varios años; sin embargo, si no hay activación los linfocitos T *naïve* (linfocitos T vírgenes) mueren en pocas semanas.

booksmedicos.org

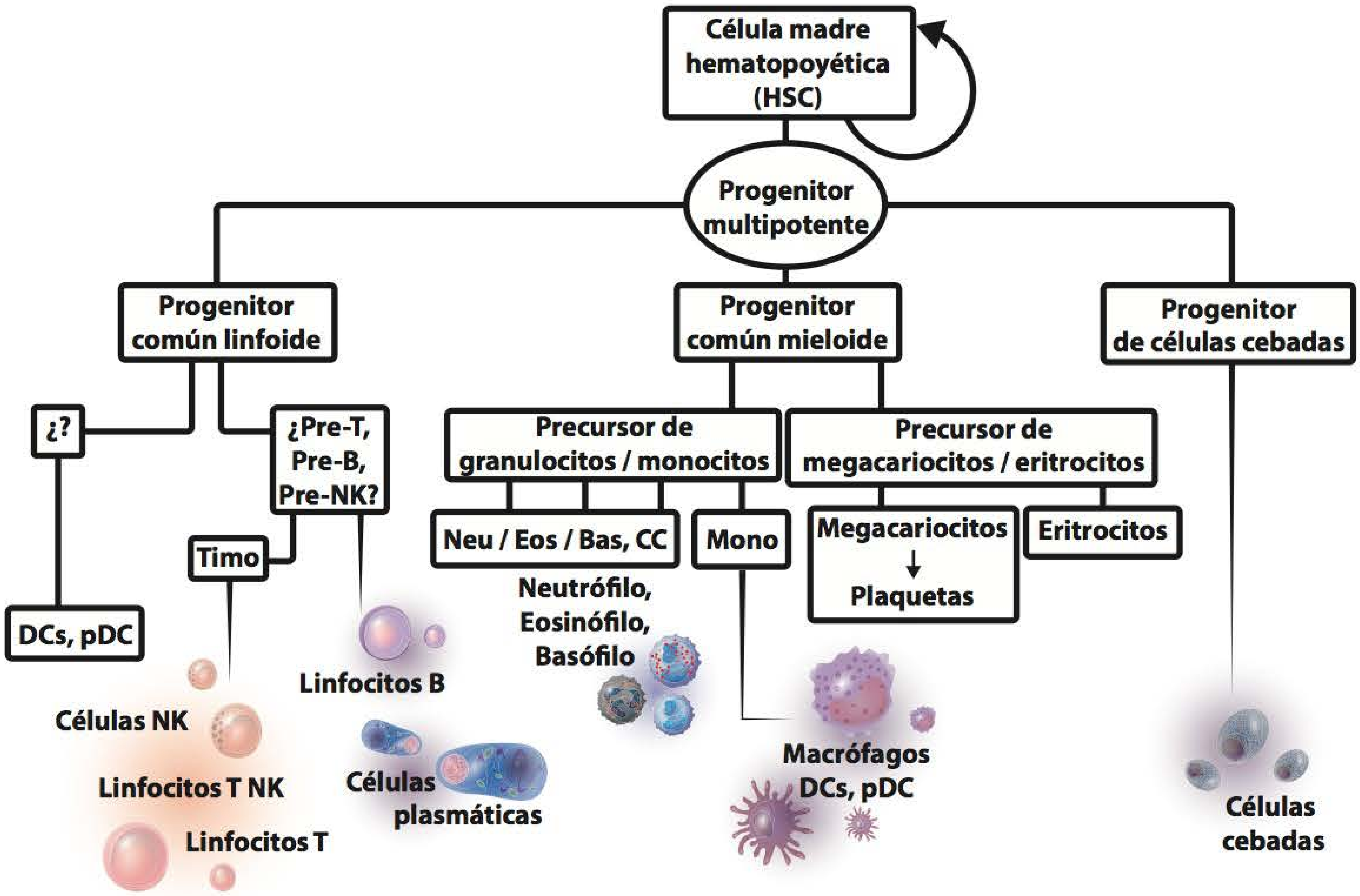


Figura 3-2. Modelo de hematopoyesis
La nomenclatura de las etapas hematopoyéticas ha sido simplificada. La célula troncal hematopoyética (HSC) es pluripotencial y tiene la capacidad de autorrenovarse (*flecha curva*). Neu: neutrófilos, Eos: eosinófilos. Bas: basófilos, CC: células cebadas.

Granulocitopoyesis

La CFU-G puede originar UFC de neutrófilos, UFC de eosinófilos y UFC de basófilos, en una vía de diferenciación, o producir UFC de monocitos. Los factores de transcripción esenciales de la diferenciación terminal de la granulocitopoyesis son C/EBPα (del inglés *CCAAT/Enhancer Binding Protein α*) y PU.1. Este último es absolutamente necesario para comprometer la diferenciación a linaje mieloide. La decisión para originar granulocitos y monocitos está determinada por el equilibrio entre C/EBPAα y PU.1; una alta expresión del PU.1 impulsa la diferenciación monocítica, mientras que la C/EBPAα es del todo necesaria para la granulocitopoyesis.

La granulocitopoyesis ocurre en un periodo de dos semanas. La primera semana es la fase mitótica, en la segunda semana o posmitótica se realizan los procesos de diferenciación que definen los tres tipos de granulocitos circulantes. Las etapas de la granulocitopoyesis comprenden las de mieloblasto, promielocito, metamielocito, célula en banda o en cayado (característica de la serie neutrófila, pero infrecuente en las series eosinófila y basófila) y neutrófilo, eosinófilo y basófilo maduros (Figura 3-3).

El mieloblasto es la primera célula precursora de neutrófilos, eosinófilos y basófilos, morfológicamente reconocible en un frotis o en un corte de médula ósea. Es una célula de 14 a 20 µm de diámetro, con una relación núcleo/citoplasma alta. El núcleo grande esférico presenta de tres a cinco nucléolos circulares y citoplasma perinuclear escaso; no tiene gránulos y es muy basófilo, excepto en la región yuxtanuclear ocupada por el aparato de Golgi. El promielocito (18 a 24 µm de diámetro) se distingue porque es la etapa en la que se producen los gránulos azurófilos o gránulos primarios, mientras que en la etapa de mielocito empiezan a observarse los gránulos secundarios o específicos, que coexisten con los gránulos azurófilos. El núcleo hipercromático de los mielocitos es menos esférico, con una escotadura del lado en donde aparecieron los gránulos, la cual se acentúa con las subsecuentes divisiones mitóticas. Los gránulos específicos permiten identificar las tres series de granulocitos: mielocito neutrófilo, mielocitos eosinófilo y mielocito basófilo. Los metamielocitos presentan un núcleo más hipercromático de forma arriñonada y no hacen mitosis. Los gránulos específicos parecen ser más numerosos que los azurófilos porque muchos pierden la propiedad de metacromasia. La etapa siguiente al

booksmedicos.org

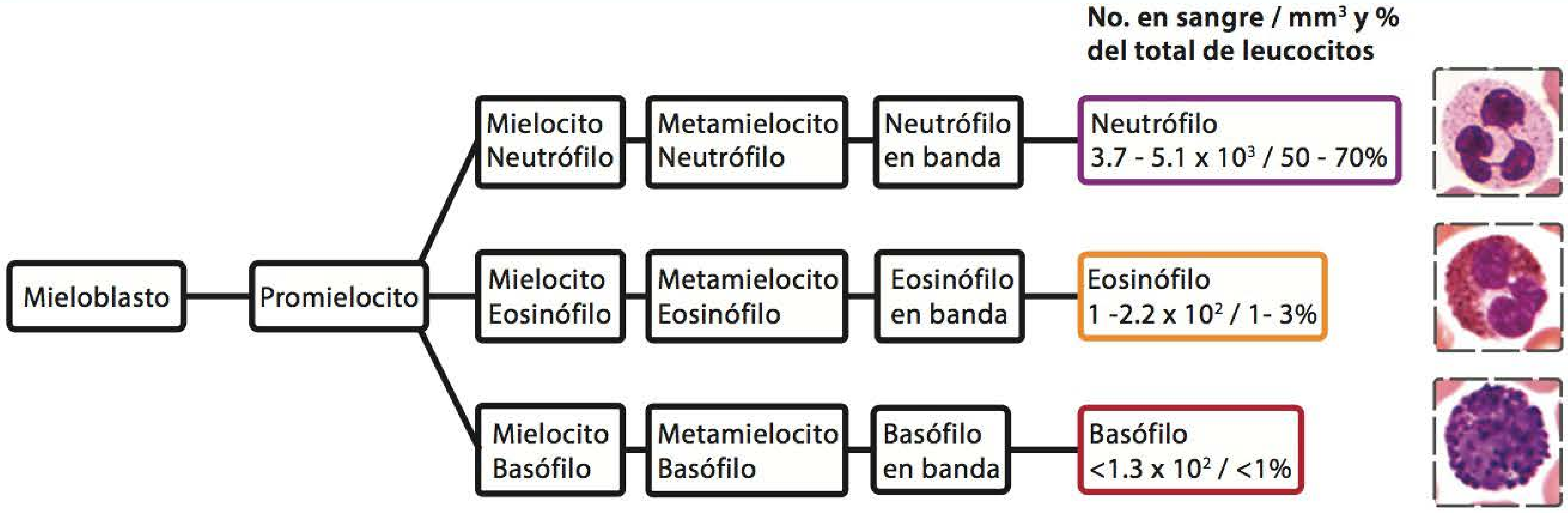


Figura 3-3. Granulocitopoyesis

El mieloblasto es la primera célula de la serie de los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) que es reconocible morfológicamente. La diferenciación morfológica entre los tres granulocitos ocurre en la etapa de mielocito, con la formación de los gránulos específicos o secundarios. Obsérvense las diferencias en la lobulación nuclear y sobre todo en la propiedad tintorial de los gránulos específicos que le dan nombre a cada granulocito. El eosinófilo mostrado tiene 3 lóbulos nucleares, lo cual ocurre en un 15-20 de los eosinófilos normales.

metamielocito es la célula en banda o en cayado, por la forma en herradura del núcleo. Es más identificable como la etapa previa al neutrófilo maduro y representa menos de 3% de las células circulantes en la sangre periférica.

La granulocitopoyesis está regulada por diversos factores estimulantes de colonias (CSF) y citocinas sintetizadas por diferentes tipos celulares. Los CSF mejor caracterizados son GM-CSF, G-CSF y M-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos, y factor estimulante de colonias de macrófagos, respectivamente), IL-3 (granulocitos, monocitos), IL-4 e IL-9 (basófilos y células cebadas), IL-5 (eosinófilos), IL-6 e IL-11 (megacariocitos), IL-8 (neutrófilos) e IL-33 (eosinófilos y basófilos).

Monocitopoyesis

La diferenciación de las células multipotenciales en una célula CFU-GM depende de IL-3. La vía de diferenciación de la CFU-GM hacia la CFU-M es favorecida por IL-3, M-CSF y por los factores de transcripción PU.1 y Egr-1. La transformación hacia un monocito tarda 55 horas; éste circula en la sangre durante 16 horas antes de migrar a diferentes órganos. Si el hospedero no cursa con infección, los monocitos circulantes fagocitan las células apoptóticas y macromoléculas tóxicas. En caso de que haya algún tipo de infección, los monocitos son atraídos a los sitios inflamados y secretan citocinas que promueven o regulan la inflamación, y pueden diferenciarse a macrófagos y a DC, actores importantes de las respuestas inmunológicas innata local y adaptativa.

Los monocitos representan 5 a 10% del total de leucocitos; en un frotis sanguíneo son las células de 12 a 18 μm de diámetro. Tienen un núcleo excéntrico arriñonado y un citoplasma gris azulado con algunos gránulos azurófilos de 0.4 μm de diámetro, que corresponden a los lisosomas (Figura 3-4). El borde citoplasmático de algunos monocitos puede tener algunas vesículas claras, lo mismo que un pliegue y lamelipodios que lo hacen poco definido a la microscopia fotónica. También presenta buen desarrollo del aparato de Golgi y del retículo endoplasmático rugoso. Por lo anterior, los monocitos y los linfocitos son llamados agranulocitos.

En estado estable, los monocitos migran a los tejidos para diferenciarse en los diversos tipos de macrófagos del sistema fagocítico mononuclear. La vida media de los macrófagos puede ser de 2 a 4 meses. Durante ese tiempo juegan un papel importante en la reparación y regeneración del tejido en el que residen, pero pueden ser activados por patógenos y por el daño tisular asociado; entonces participan en la respuesta de defensa como macrófagos que fagocitan patógenos y células muertas, cuyos antígenos procesan y presentan a los linfocitos T.

Células dendríticas

Las células dendríticas (DC) son una población heterogénea de células que se originan en la médula ósea a partir de precursores mieloides y linfoides. Son cruciales en la inducción de respuestas inmunológicas innatas y adaptativas efectivas. Las células de Langerhans (LC) de la piel y las mucosas (Figura 3-5) funcionan como centinelas del tejido linfoide asociado a las mucosas y a la piel (por sus siglas en inglés,

booksmedicos.org

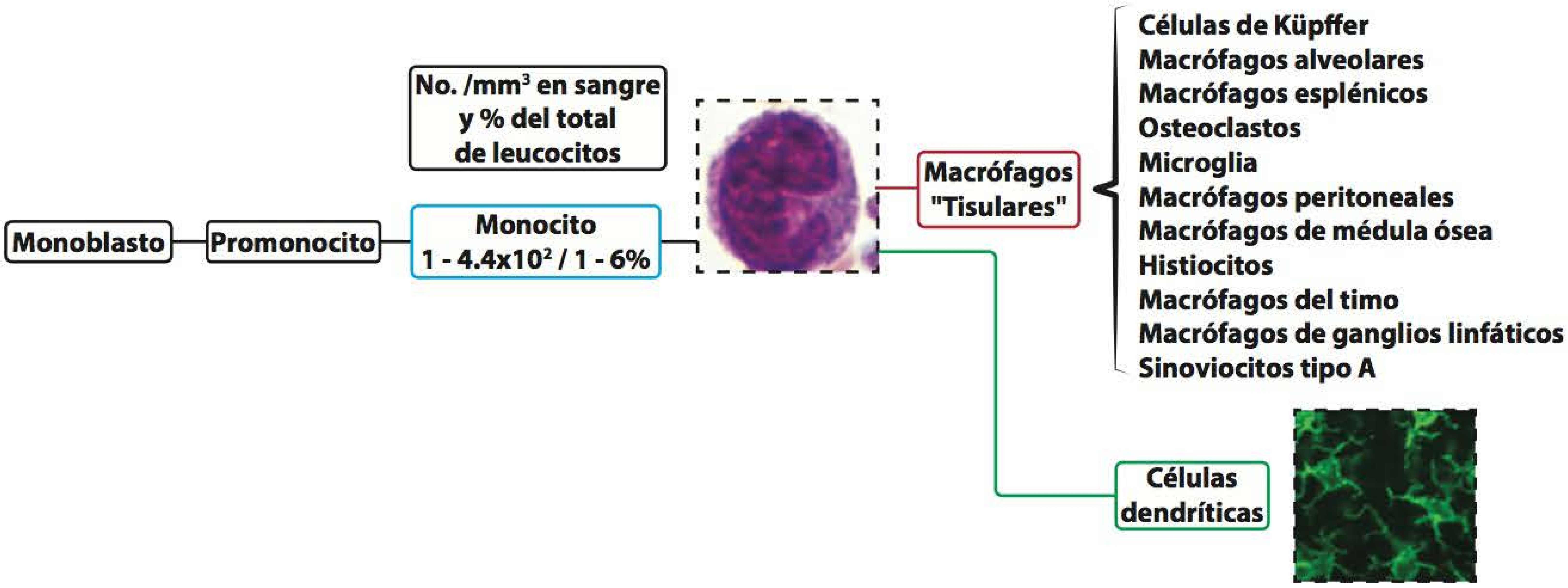


Figura 3-4. Monocitopoyesis
El monoblasto es el precursor en la médula ósea morfológicamente reconocible del monocito, o agranulocito, que se diferencia en diferentes microambientes tisulares en los macrófagos, la población más heterogénea de células de la respuesta inmunológica que, en conjunto, integran el sistema fagocítico mononuclear. Algunas células dendríticas pueden diferenciarse a partir de macrófagos, sobre todo en procesos inflamatorios (la fotomicrografía es una inmunofluorescencia para moléculas MHC-II en células de Langerhans epidérmicas). Nótese el núcleo arriñodado y el citoplasma gris azulado casi sin gránulos, rasgos distintivos de los monocitos

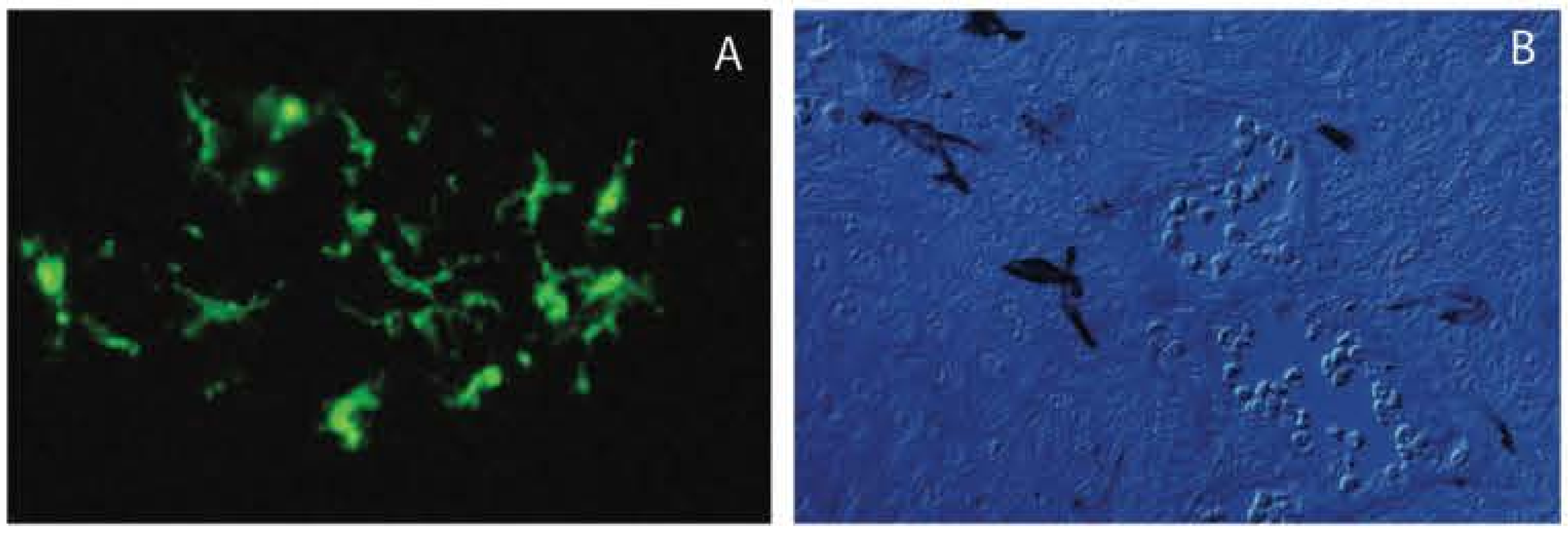


Figura 3-5. Inmunofluorescencia de células de Langerhans del MHC clase II positivas en una lámina epitelial de la mucosa de esófago
(A) inmunohistoquímica enzimática para células de Langerhans S-100 positivas en el epitelio del ectocervix humano (B, contraste interferencial diferencial). La posición intraepitelial de estas células dendríticas, similar a la de otras mucosas y de piel, es estratégica para la captación de antígenos propios y extraños, los cuales procesarán mientras migran a la corteza profunda de los ganglios linfáticos regionales para inducir respuestas tolerogénicas o inmunogénicas.

MALT y SALT, respectivamente). En estos sitios captan antígenos extraños o patógenos por fagocitosis, por endocitosis mediada por receptor y por pinocitosis. La pinocitosis podría ser uno de los mecanismos más importantes de captación de patógenos menores de 1 a 2 μm, y de antígenos propios y extraños disueltos en el líquido intersticial o en el moco sin necesidad de la unión ligando-receptor.

Existen tres tipos de DC, las clásicas o convencionales, las plasmocitoides (pDC) y las derivadas de células CD14$^+$. De acuerdo con su capacidad de activación pueden ser inmaduras (captadoras de Ag) y maduras (presentadoras de Ag) y, según su función, pueden promover la inflamación o inducir tolerancia.

DC clásicas o convencionales

Las células dendríticas clásicas (cDC) se originan de precursores mieloides y linfoides de la médula ósea, del timo o de monocitos/macrófagos. Las DC clásicas inmaduras en piel, mucosas, intersticio y órganos linfoides secundarios realizan muestreo de patrones moleculares asociados a daño (DAMP), patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados a microorganismos (MAMP). Para ello, las DC expresan receptores para el reconocimiento de patrones moleculares o PRR (véase el capítulo 4, Respuesta inmunológica innata).

Las cDC pueden regular negativamente la activación del sistema inmunológico e inducir tolerancia al presentar autoAg a los linfocitos T (células tolerogénicas). Durante un proceso infeccioso o inflamatorio, las cDC activan linfocitos T por medio de la presentación de Ag y moléculas coestimulatorias (véanse los capítulos 6, Inflamación; 8, Antígenos e inmunógenos, y 13, Linfocitos T). Esto implica cambios rápidos en el programa de expresión génica, minutos y horas después del contacto con el Ag. Las DC inmaduras dejan de secretar las quimiocinas CCL2, 3, 4, 5, 7, 13, 15 y 20, mientras que las DC maduras secretan CCL19 y CCL21 y expresan CCR7, lo que determina su migración como DC interdigitantes en la corteza profunda o paracorteza del ganglio linfático, una zona T dependiente.

Las DC maduras pueden activar neutrófilos, macrófagos, linfocitos NK, Th1, Th2 y Th17 mediante la producción de diversas citocinas; por ejemplo, IL-1, TNF, IL-6, IL-12, IL-15, IL-23 e IFN tipo 1.

booksmedicos.org

Las cDC poseen un sistema endocítico con receptores que captan y transfieren lo que ha sido endocitado a compartimentos intracelulares acídicos para su procesamiento. Entre estos receptores se encuentran lectinas tipo I (CD205 y CD206 –receptor de manosa–), lectinas tipo II (CD207 o langerina), CD209 (DC/SIGN) y CD1a y CD1d. Así, las cDC son capaces de captar y presentar Ag peptídicos, lipídicos y glicolipídicos a los linfocitos T CD4$^+$, CD8$^+$ y linfocitos NKT. Es relevante que la CD209 reconoce los PAMP en micobacterias, *Candida* y algunos virus (HIV, citomegalovirus, dengue), pero este reconocimiento puede alterar su maduración y su capacidad de activación, lo que favorece la evasión inmunológica y el mantenimiento de la infección con dichos agentes patógenos.

Células dendríticas plasmocitoides

Las células dendríticas plasmocitoides (pDC) se originan en la médula ósea y representan 0.1 a 0.5% de los leucocitos circulantes en la sangre periférica. Las pDC son preferentemente activadas por RNA y DNA de virus vía TLR7 y TLR9, lo que produce grandes cantidades de IFN tipo I (IFN-β, IFN-α, IFN-ε, IFN-κ e IFN-ω), IFN tipo III (IFN-λ1, IFN-λ2, IFN-λ3 o IL-28B), citocinas proinflamatorias y quimiocinas (IL-6, TNF-α, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL8 y CXCL10) (véase el capítulo 4, Respuesta inmunológica innata).

La diferenciación de cDC y pDC a partir de un progenitor hematopoyético común requiere la señalización por FLT3L (tirosina cinasa tipo-fms 3). Las pDC se generan y maduran en la médula ósea y migran por la sangre hacia el timo, los órganos linfoides secundarios y el GALT (del inglés *Gut Associated Lymphoid Tissue*, o tejido linfoide asociado al tubo digestivo). La migración a la periferia depende de la expresión de CCR5 (CD195), controlada por Runx2. En la sangre periférica son CD4$^+$CD123$^+$ CD14$^-$ y expresan BDCA-2 (antígeno-2 de células dendríticas de sangre, CD303) e ILT7 (por sus siglas en inglés *Immunoglobin-Like Transcript 7*). La expresión de ILT7 en superficie es vital para inducir su diferenciación a células presentadoras de Ag. Después, la migración a los ganglios linfáticos se realiza través de las vénulas de endotelio alto (HEV) mediante la interacción receptor-ligando (CCR7-CCL19/CCL21), mientras que la migración hacia el intestino requiere la interacción de CCR9-CCL25 y otras moléculas de adhesión (como CD18, integrina α4β7 [LPAM-1] y CD62P). Las pDC son un componente importante del GALT, donde constituyen hasta 1% del total de las células de la mucosa. Las pDC de las placas de Peyer difieren de otras pDC porque no sintetizan IFN tipo I al ser estimuladas por CpG DNA, pueden ser tolerogénicas y favorecer la inducción de linfocitos Treg Foxp3+ y producir citocinas proinflamatorias que estimulan el desarrollo de linfocitos Th17. Lo anterior destaca la plasticidad de la pDC para ejercer papeles proinflamatorios y tolerogénicos según el tipo de Ag.

Hace poco se identificó un subtipo de pDC que expresa la molécula de adhesión de células nerviosas CD56 (un marcador común de células NK), el TRAIL (por sus siglas en inglés *tumor necrosis factor-related apoptosis induced ligand*) y la granzima B en respuesta a la activación con la vacuna FSME-IMMUN, utilizada como prevención de la encefalitis transmitida por garrapatas. Esto sugiere que, bajo ciertos estímulos, las pDC podrían ser capaces de ejercer citotoxicidad y de tener una función antitumoral.

Células dendríticas derivadas de células CD14$^+$

Las células dendríticas derivadas de células CD14$^+$ producen grandes cantidades de TNF-α e iNOS (sintasa inducible del óxido nítrico), por lo que también se les llama TipDC (por sus siglas en inglés *TNF-α/inducible nitric oxide synthase* (iNOS)*-producing DC*). Se han reportado en exudados serosos articulares y de ascitis; fenotípicamente son HLA-DR+CD11c$^+$ CD1c$^+$, con expresión variable de CD1a, CD14, CD206, FcεR1 y CD172. Por su fenotipo son similares a las DC dérmicas. En lesiones activas de psoriasis, los fibroblastos, las células cebadas y las células endoteliales atraen pDC y luego TipDC, cuya ubicación coincide con sitios de producción de TNF-α e iNOS. Además, expresan altos niveles de HLA-DR, CD40, CD86, son SLAN+ (6-sulfo LacNAc) y pueden inducir respuestas potentes de linfocitos Th1/Th17. Se han descrito DC derivadas de células CD14$^+$ con capacidad tolerogénica en la periferia de la córnea, cuya función es favorecer el inmunoprivilegio ocular (véase el capítulo 31, Inmunología ocular).

Arquitectura de los órganos linfoides primarios: médula ósea y timo

Médula ósea

La médula ósea es el principal órgano linfohematopoyético desde el quinto mes de vida fetal hasta la muerte del individuo. El tejido óseo y la propia

booksmedicos.org

médula ósea aportan diferentes microambientes para el mantenimiento y la diferenciación de las HSC, las CFU y todas las estirpes de células de la sangre. Después del nacimiento y hasta los 7 años de edad, la médula ósea es hematopoyéticamente activa o roja en casi todo el esqueleto. Alrededor de los 18 años, la médula ósea de los huesos largos ha acumulado lípidos, es de coloración amarillenta y casi inactiva hematopoyéticamente; sólo permanece roja en el hueso esponjoso de algunas epífisis.

La médula ósea carece de vasos linfáticos y está organizada en dos compartimientos, uno vascular y otro hematopoyético, definidos desde el inicio de la osificación (véase el capítulo 14, Linfocitos B, para conocer la ontogenia de los linfocitos B).

Compartimiento vascular

El compartimiento vascular está formado por vasos arteriales y venosos. Las arterias nutricias penetran el hueso y la parte central de la cavidad medular; se dividen en las arterias longitudinales centrales (una dirigida hacia el extremo proximal y la otra al extremo distal de la diáfisis), las cuales originan ramas radiales que atraviesan la médula ósea en dirección al endostio. Cerca de éste se forman capilares que se continúan con sinusoides o senos venosos (vasos de pared delgada de 50 a 75 µm de diámetro), mismos que se anastomosan de manera profusa en la periferia de la médula ósea, cerca del tejido óseo que reviste la cavidad medular. Algunas arteriolas penetran el tejido óseo, irrigan las osteonas y se continúan como capilares que regresan a la cavidad medular, para desembocar en el plexo de sinusoides de la periferia medular. Desde ahí se originan numerosos sinusoides radiales que drenan en la vena longitudinal central, la principal vía de drenaje venoso de la médula ósea, rica en células sanguíneas nuevas (Figura 3-6).

Los sinusoides son los únicos sitios de paso de células entre el compartimiento hematopoyético y la sangre. La pared de los sinusoides está formada por tres capas: el endotelio, una capa similar a la membrana basal difícil de preservar, o que puede estar ausente fisiológicamente, y una capa de células reticulares adventicias (CRAd). Las CRAd cubren más de 60% de la superficie externa del endotelio con prolongaciones citoplasmáticas perisinusoidales; hacia el compartimiento hematopoyético forman una fina red de fibras reticulares (colágena tipo III), asociadas a extensiones del citoplasma. Estas células reticulares secretan CSF, IL-5 e IL-7, entre otras citocinas, que estimulan la diferenciación de las estirpes celulares hematopoyéticas antes mencionadas. Durante la hematopoyesis activa, las CRAd son capaces de contraer sus prolongaciones citoplasmáticas y descubrir la superficie externa del sinusoide, lo que facilita el paso transendotelial de células maduras hacia la luz del sinusoide. Además, las células reticulares pueden diferenciarse en células adiposas y reducir el compartimiento hematopoyético, lo que transforma la médula ósea roja en amarilla. Sin embargo, es posible que estos cambios sean reversibles y que se reinicie la actividad hematopoyética en respuesta a anemia severa.

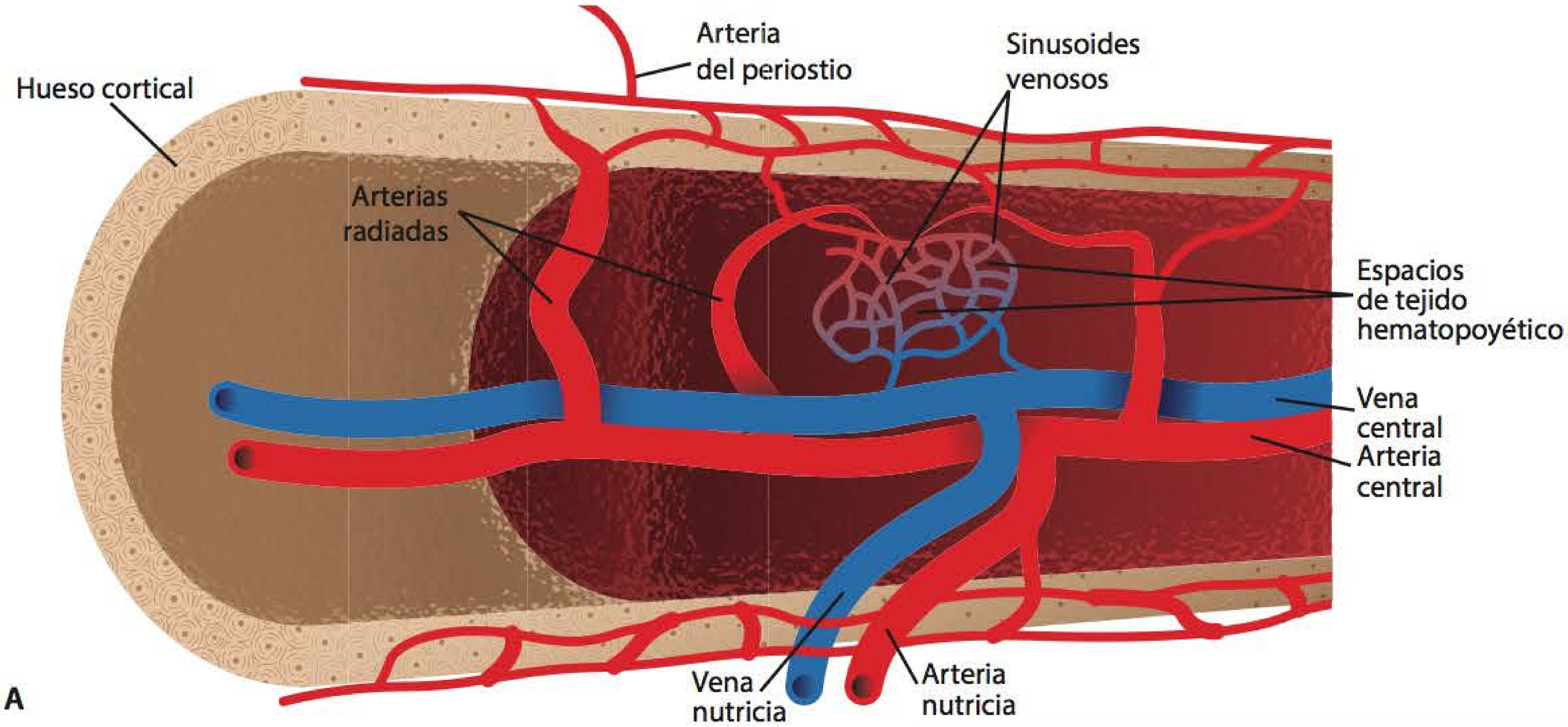
Compartimiento hematopoyético

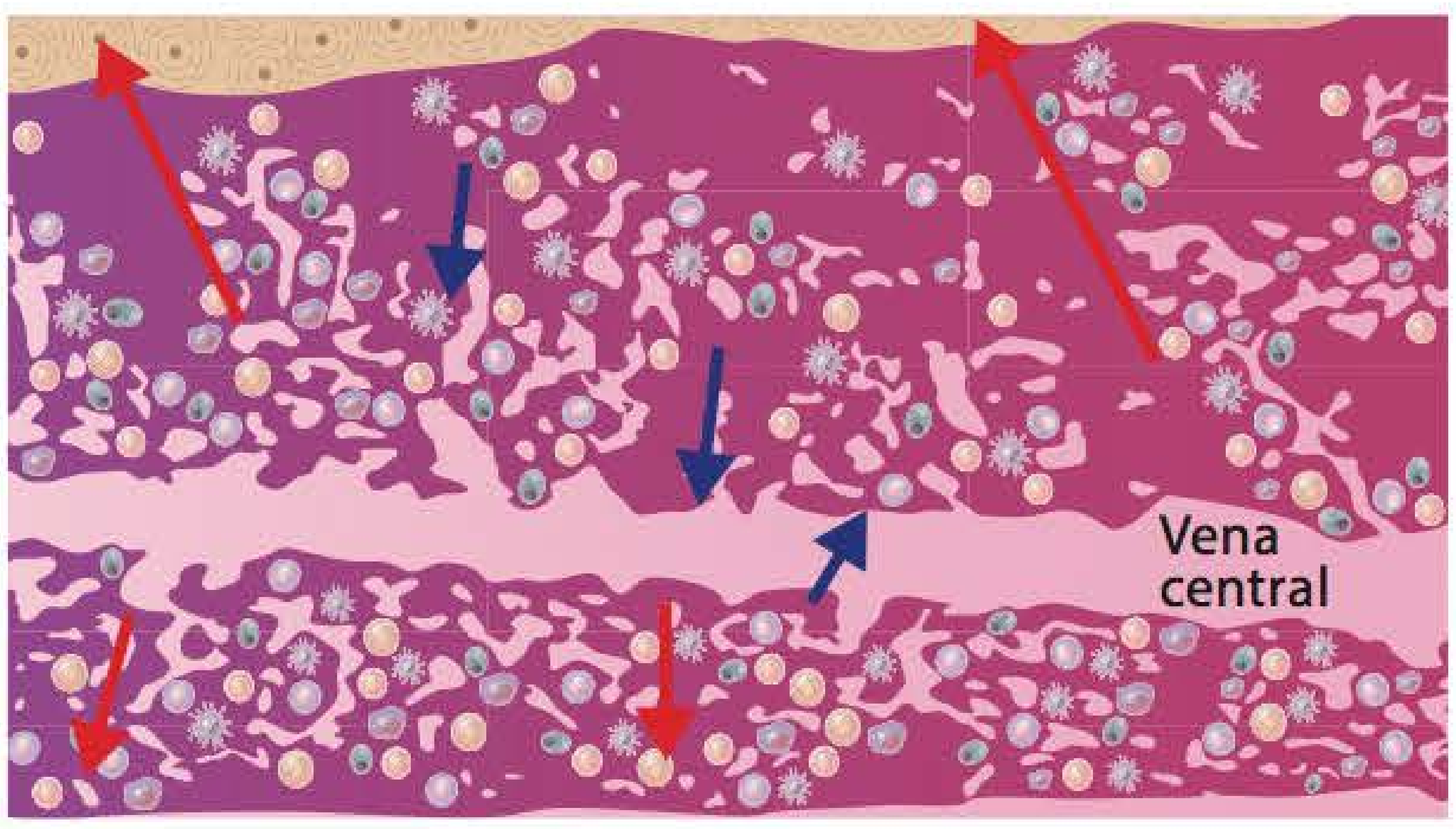
El compartimiento hematopoyético está formado por las HSC, las CFU, las estirpes de células mieloides y linfoides en diferenciación, las series de leucocitos morfológicamente identificables, el estroma de la médula ósea (que comprende CRAd, macrófagos, células adiposas y una matriz extracelular con fibras reticulares muy finas y escasas), proteoglicanos y glucoproteínas (como fibronectina y laminina). Los componentes moleculares de la matriz extracelular del estroma fijan, concentran y presentan factores de crecimiento y hormonas producidas por las células del estroma y por células externas a la médula ósea, relevantes para la hematopoyesis. La función del estroma es organizar el compartimiento hematopoyético para una ordenada proliferación, diferenciación y liberación de las células sanguíneas, lo que mantiene una distribución no aleatoria de las diferentes estirpes celulares. En ese orden impuesto por el estroma, los megacariocitos se localizan de modo adyacente a los sinusoides; sus procesos citoplasmáticos, que dan origen a las plaquetas, están inmersos en la sangre de los sinusoides. Los precursores de eritrocitos forman islotes eritoblásticos alrededor y sobre los macrófagos, que actúan como células nodrizas, aportando señales tróficas de diferenciación y parte del hierro para la síntesis de hemoglobina; además, fagocitan los núcleos eliminados por los eritroblastos ortocromáticos al convertirse en reticulocitos. Otros macrófagos del estroma fagocitan células defectuosas y apoptóticas. Por su lado, las estirpes de los granulocitos y monocitos se ubican más alejadas de los sinusoides centrales, pero cercanas a las espículas óseas, desde donde migrarán hasta alcanzar la luz del sinusoide (véase antes la Figura 3-6).

La superficie interna del hueso compacto y de las trabéculas del hueso esponjoso están revestidas por el endostio: una capa celular formada por células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteoclastos, células de revestimiento óseo y células reticulares. Este revestimiento óseo multicelular forma los nichos donde se localizan las HSC y las CFU, caracterizados por poco flujo de sangre y baja tensión de oxígeno,

booksmedicos.org

mientras que las células más maduras residen cerca del lado abluminal de los sinusoides. Tal gradiente arquitectónico está regulado por la expresión de moléculas de adhesión y por moléculas solubles. En el caso de las moléculas de adhesión, las β1-integrinas ($\alpha_4\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_9\beta_1$) son expresadas en las HSC, lo que les permite interactuar con los osteoblastos de los nichos hematopoyéticos y con la matriz extracelular. Por otra parte, la CXCL12 (producida por las CRAd, los osteoblastos y las células endoteliales vasculares de los sinusoides) es esencial para la permanencia de las células madre y de los neutrófilos más maduros en la médula ósea, donde se encuentra expresando CXCR4.





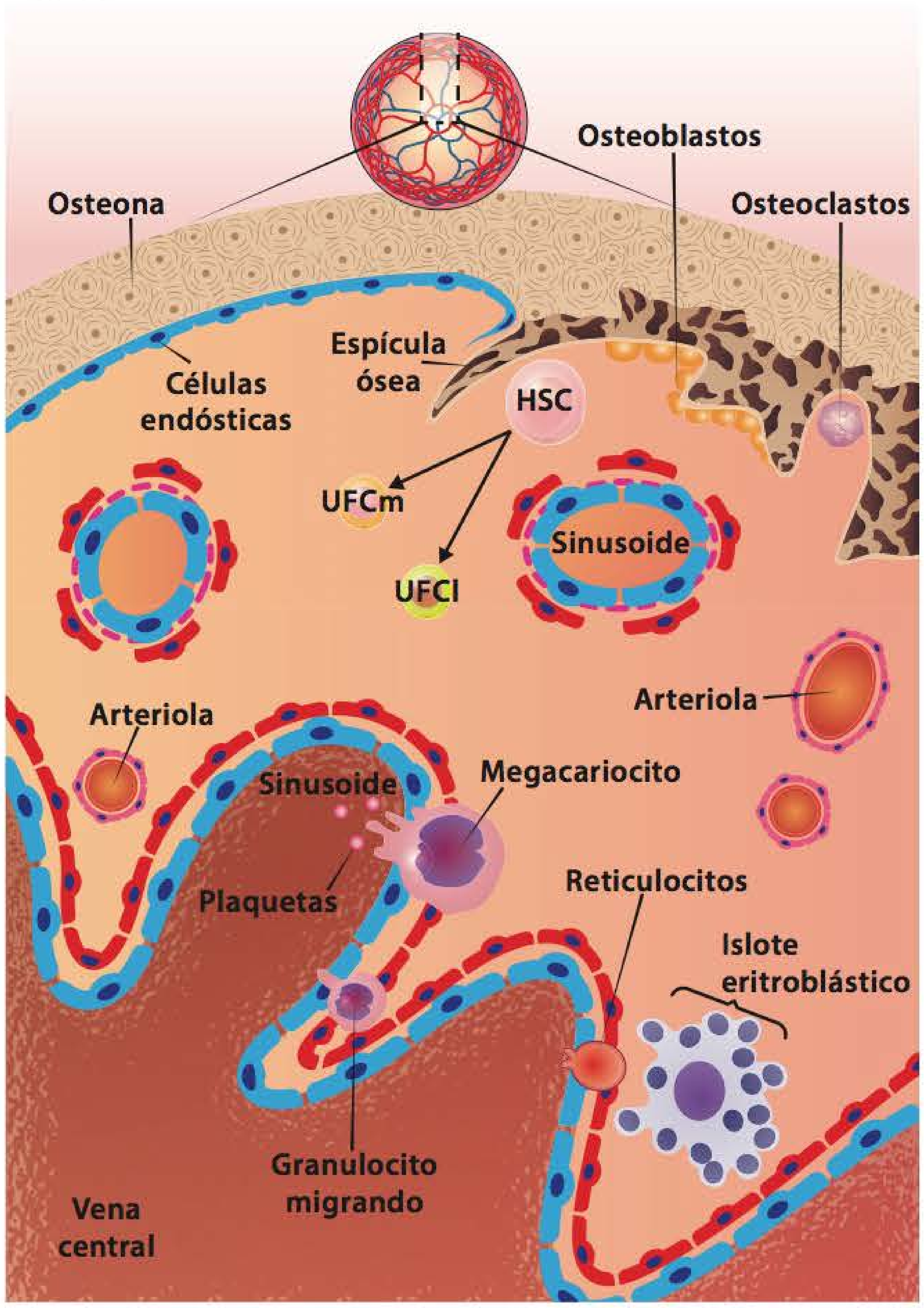


Figura 3-6. Esquemas de la médula ósea
La irrigación sanguínea se origina en la arteria nutricia, que origina la arteria central en la cavidad medular (figura A). Esta arteria se ramifica proximal y distalmente para originar numerosas arterias radiales que irrigan el tejido óseo cercano a la médula ósea. Los vasos regresan a la cavidad medular para formar plexos capilares que se continúan con los plexos de senos venosos, cuyos sinusoides radiales desembocan en la vena central, también longitudinal, y que drenará a la vena nutricia (*arriba*). En la figura inferior (B) se indica la dirección del flujo arterial hacia el tejido óseo (*flechas rojas*) y el flujo venoso hacia la vena central (*flechas azules*). El compartimiento hematopoyético es extravascular. En la figura C, nótese que los megacariocitos liberan las plaquetas dentro del sinusoide y que los islotes eritroblásticos están muy cerca de la luz sinusoidal, pero que las HSC y las CFU mieloide y linfoide están más cercanas al revestimiento endostial y más alejadas de los sinusoides (derecha). Las células estromales no están representadas. Las células endoteliales se identifican con color azul, las células adventicias con rojo y la membrana basal discontinua con rosa. En la parte superior se representa, en corte transversal de una diáfisis, los vasos arteriales (*rojos*) y venosos (*azules*) radiales de la médula ósea y los vasos centrales.

booksmedicos.org

Timo

El timo es un órgano linfoepitelial altamente especializado y organizado, el más ancestral de los órganos linfoides primarios, presente desde los condrictios hasta los mamíferos. En el timo, las células comprometidas con el linaje T originadas en la médula ósea circulan en la sangre y son guiadas por quimiocinas hacia la región corticomedular del timo. Al llegar, migran hasta la región subcapsular de la corteza y, a medida que van madurando, se mueven a lo largo de la corteza hasta llegar a la médula. Durante este viaje de tres semanas, completado con éxito sólo 1 a 3% de los timocitos, las células epiteliales del timo (CET) y las DC presentes en la corteza y la médula fungen como las educadoras principales de los timocitos en su diferenciación a linfocito T maduro.

Anatomía y embriogénesis del timo

El timo es un órgano indispensable para la maduración de linfocitos T desde las etapas fetal y posnatal temprana hasta alrededor de la pubertad, cuando da inicio la involución tímica y disminuye su función. Se localiza en el mediastino superior y lo conforman dos lóbulos conectados por un istmo. En el exterior está cubierto por una delgada cápsula de tejido conjuntivo, de la cual emergen delgados septos o trabéculas fibrosas que penetran profundamente hasta la unión corticomedular (el límite de la corteza y la médula) para formar numerosas divisiones del parénquima conocidas como lobulillos tímicos, que constituyen la corteza tímica. Las trabéculas conjuntivas son los sitios de entrada y salida de los vasos sanguíneos al timo; también entran nervios y salen vasos linfáticos del timo (Figura 3-7). Cada lobulillo rectangular mide de 0.5 a 2.0 mm de longitud y en su interior existe gran número de precursores de linfocitos T, cuyos núcleos teñidos con hematoxilina le confieren un aspecto más oscuro que a la médula.

El timo comienza a formarse a fines del primer mes de desarrollo intrauterino, a partir del epitelio del intestino faríngeo, en la región de los III y IV pares de bolsas branquiales. La llegada de progenitores de linfocitos T al primordio tímico ocurre en la octava semana de desarrollo. Antes de la vascularización, el primordio epitelial del timo expresa la quimiocina CCL25, un ligando del receptor CCR9 que es expresado por los progenitores de linfocitos T migrantes mediante la envoltura de mesénquima que rodea al primordio. Las quimiocinas CCL21 y CXCL12 (el ligando del receptor CXCR4) pueden ser otras guías de atracción. En esta etapa de desarrollo tímico (prevascularización), el mesénquima que rodea al timo contiene algunas células con fenotipo hematopoyético que expresan los receptores de quimiocinas CCR7, CCR9 y CXCR4, lo cual sugiere que existe heterogeneidad de las células migrantes. Al final del tercer mes de desarrollo los linfocitos en diferenciación expresan el TCR (receptor de linfocitos T) y empieza a ser evidente la diferencia regional entre la corteza y la médula. La primera es cada vez más ocupada por precursores de linfocitos y por timocitos en maduración. Las células epiteliales, unidas por puentes citoplasmáticos intercelulares con uniones tipo desmosomas, integran un retículo celular laxo similar al mesénquima, al separarse entre sí por efecto de los numerosos linfocitos en diferenciación. En este tiempo ya es posible observar los corpúsculos de Hassall, característicos de la médula del timo, formado por la estratificación concéntrica de células epiteliales con gránulos de queratina (véase Figura 3-8F más adelante). A partir del cuatro mes y hasta el final del desarrollo embrionario, la cantidad de linfocitos T prácticamente no cambia. De manera secuencial, los precursores de linfocitos T llegan al esbozo tímico desde el saco vitelino, el hígado, el bazo y (a partir de la segunda mitad del embarazo) de la médula ósea.

Durante el periodo prenatal, la células colonizadoras del timo originan distintas progenies de linfocitos T$\gamma\delta$, mientras que luego del nacimiento los progenitores de linfocitos T que entran al timo originan, en especial, el linaje de linfocitos T$\alpha\beta$. Dichos progenitores linfoides entran al parénquima tímico por transmigración a través de los vasos sanguíneos de la región corticomedular, mediante un mecanismo regulado por la interacción entre PSGL1 (del inglés *Platelet-Selectin Glycoprotein Ligand 1*) (expresado por los progenitores linfoides circulantes) y CD62P (expresado por el endotelio vascular del timo). Una vez que atraviesan el endotelio y la lámina basal de éste, los progenitores linfoides se ubican en el espacio perivascular, la capa intermedia de la barrera hematotímica. Después habrán de atravesar la lámina basal epitelial y las CET tipo I para ubicarse propiamente en el microambiente epitelial tridimensional de la corteza del timo. Incluso antes del nacimiento el timo ya está bien desarrollado: al nacimiento pesa de 10 a 15 gramos y descansa sobre el pericardio en el mediastino superior y anterior. Alcanza su mayor peso absoluto de 40 gramos cerca de la pubertad. Más tarde, el timo empieza un proceso de involución o hipotrofia en el que de modo paulatino hay más parénquima y es sustituido por lipocitos, tejido fibroso y remanentes de tejido linfoepitelial, sin que ocurra involución completa.

booksmedicos.org

Citoarquitectura del timo

La citoarquitectura del timo está constituida por estructuras de diferente origen embriológico: las células epiteliales endodérmicas de la pared faríngea, el mesénquima o tejido conjuntivo embrionario, las células linfoides, los vasos sanguíneos, la llegada de macrófagos y DC, y la inervación.

En el timo, el entramado *estromal* lo conforma una red tridimensional interconectada de CET

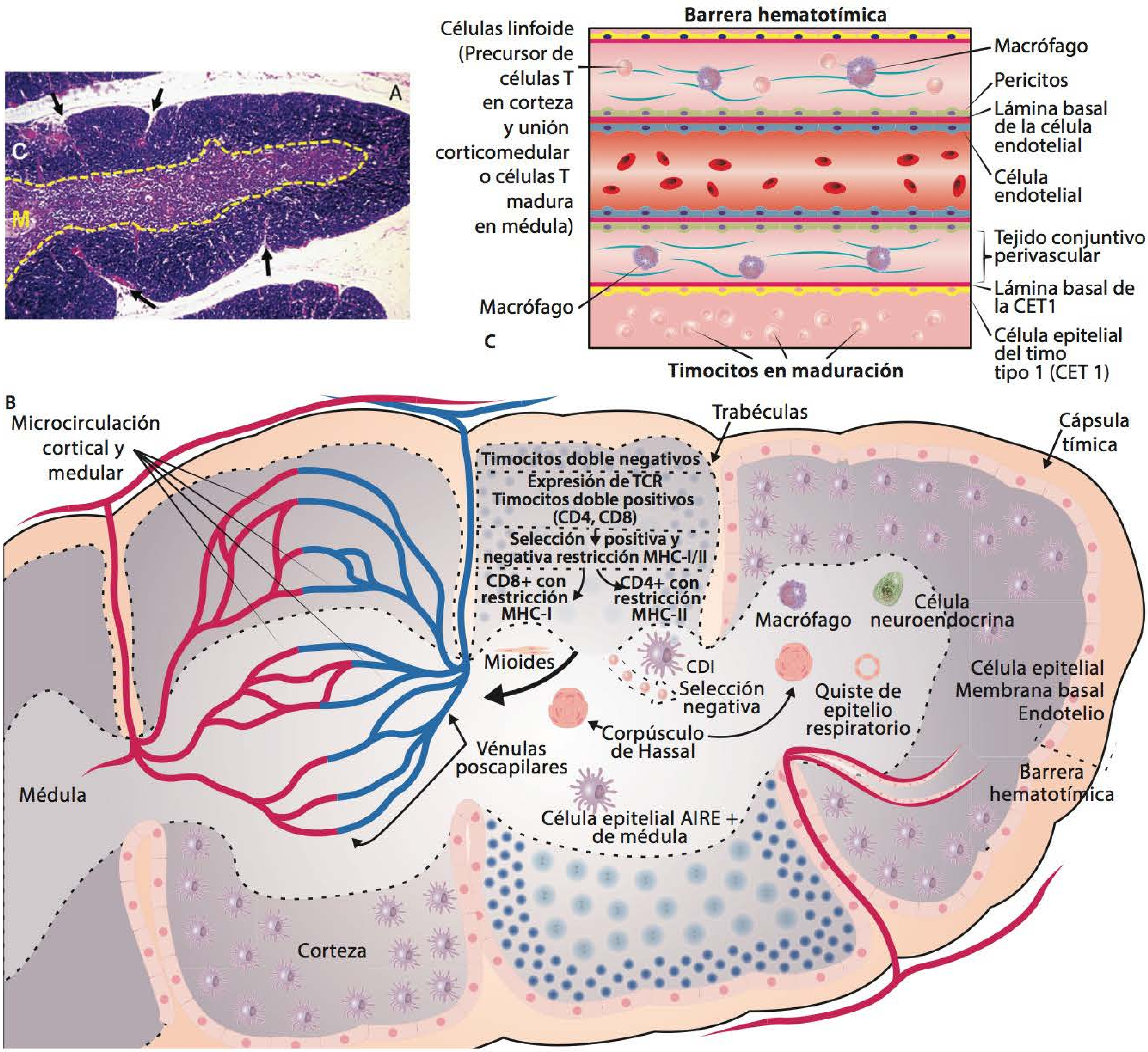


Figura 3-7. Corte histológico de un lóbulo del timo
La figura A muestra un corte histológico de un lóbulo del timo. Es evidente la dicotomía tisular que forman la corteza (C) y la médula (M). Las flechas señalan la ubicación de trabéculas derivadas de la cápsula conjuntiva, por donde entran arterias y salen venas, y se delimitan los lobulillos que conforman la corteza. Nótese que la médula es común a los lobulillos. En la figura B está representada esquemáticamente la complejidad de la arquitectura del timo. En el sentido de las manecillas del reloj se muestra dentro de la corteza y la médula la profusa microcirculación; los eventos de la diferenciación de timocitos dentro de la corteza de un lobulillo; los precursores de linfocitos T/TNK que forman los timocitos doble negativos que se colocan en la corteza subcapsular (*flechas*), y la etapa inicial de diferenciación hasta linfocitos T maduros que migran hacia la médula. En esta secuencia de eventos se da la selección positiva y negativa de timocitos. La última también es inducida en la médula, donde los timocitos positivos únicos maduros deben *demostrar* no ser autorreactivos a antígenos propios que les son presentados por las células epiteliales del timo y por la células dendríticas interdigitantes (CDI). Las células epiteliales del timo tipo I contribuyen a formar la barrera hematotímica (figura C) y el compartimiento intratímico, debido a que revisten la cápsula y sus trabéculas. Nótese el tejido conjuntivo perivascular, un compartimiento para el tránsito de precursores de timocitos hacia la región subcapsular y de linfocitos T maduros hacia la circulación.

booksmedicos.org

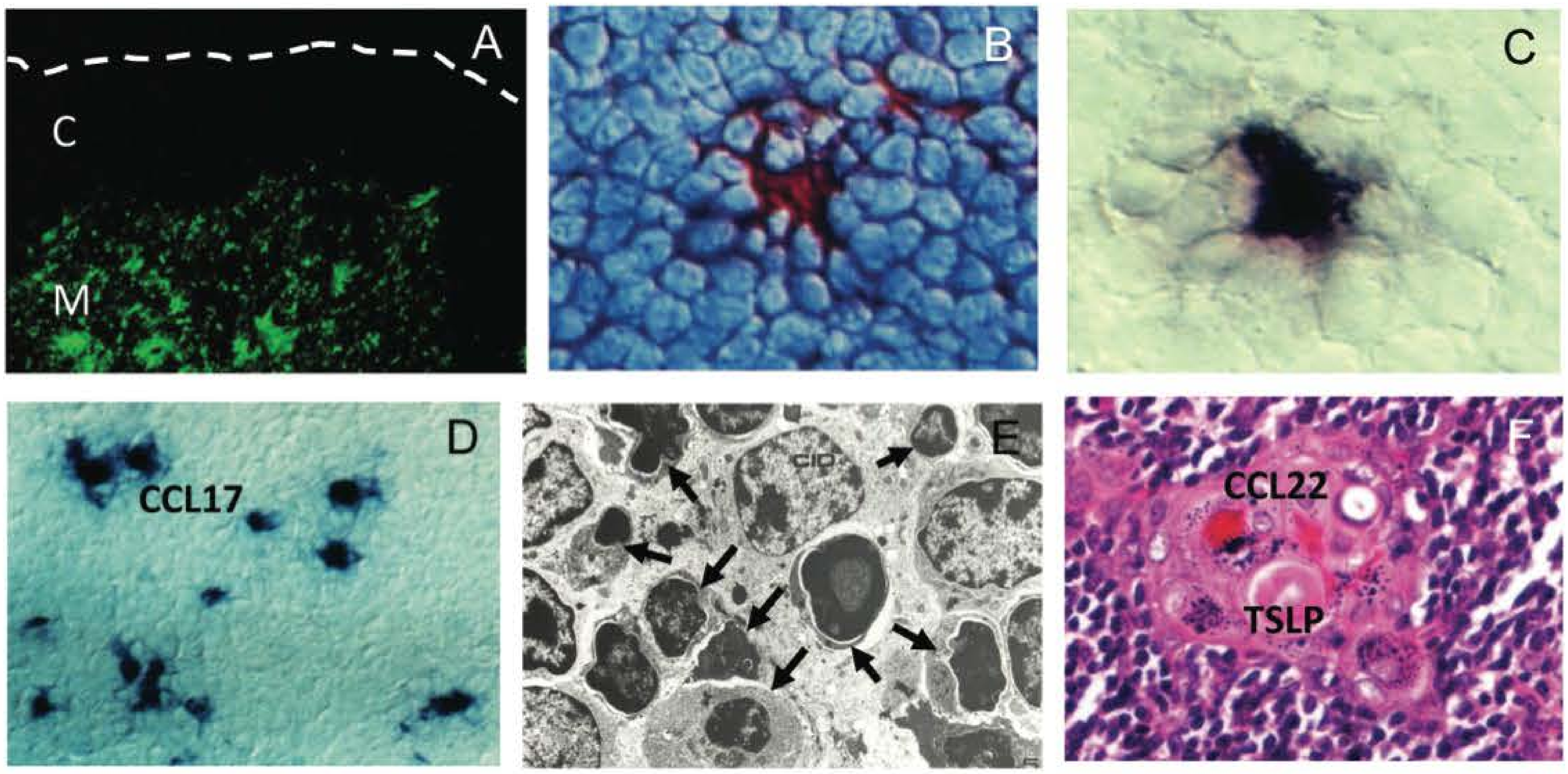


Figura 3-8. Inmunofluorescencia de timo
En la figura A se aprecia una inmunofluorescencia de timo para moléculas clase II del complejo principal de histocompatibilidad, altamente expresadas en la médula (M) y muy escasas o nulas en la corteza (C). La línea discontinua señala la ubicación de la cápsula. A nivel de la unión corticomedular y en la médula del timo se ubican las células dendríticas interdigitantes DEC-205 positivas (CID) (figura B) que expresan actividad de óxido nítrico sintasa inducible (figuras C y D). Estas células pueden observarse rodeadas de timocitos en apoptosis (figura E, *flechas*), por lo que es probable que participen lo mismo en la inducción de tolerancia central que en la eliminación de clonas autorreactivas. Otro rasgo distintivo de la médula son los corpúsculos de Hassall (figura F), cuya expresión de la quimiocina CCL22, junto con la expresión de CCL17 en las CID (figura D), podría estar involucrada en la atracción de linfocitos positivos únicos CD4+ o CD8+, los cuales expresan el receptor de quimiocinas CCR4 como parte de los mecanismos para el establecimiento de tolerancia central o de la selección negativa y la generación de linfocitos T reguladores; ésta es inducida por las CID estimuladas por la citocina linfopoyetina estromal tímica (TSLP) de corpúsculo de Hassall.

corticales y medulares no polarizadas, sin dominios basolaterales ni apicales; esta disposición es un rasgo único del timo. Las CET contribuyen con microambientes específicos que favorecen las interacciones linfoepiteliales durante la maduración de los timocitos y corresponden a la dicotomía morfofuncional de la corteza y de la médula. Las CET en estas dos regiones tímicas controlan la llegada de células progenitoras de linfocitos T y los procesos de ontogenia desde timocitos hasta linfocitos T maduros, en los que se favorecen la expansión clonal y los mecanismos de selección positiva y negativa del repertorio de linfocitos T.

Importancia de la interacción CET-timocitos

Las CET maduran después de pasar por diferentes etapas de diferenciación y proliferación. En el timo posnatal, las CET corticales y medulares son queratina $+CD45^-$ y Foxp1 dependientes, mientras que las células hemotimopoyéticas $CD45^+$, las células mesenquimáticas, las células endoteliales y los fibroblastos son células Foxp1 independientes. El Foxp1 es un factor de transcripción indispensable para la proliferación y diferenciación de las CET; en ausencia del Foxp1 no ocurre timopoyesis y hay inmunodeficiencia severa. Las proteínas morfogénicas del hueso (BMP), pertenecientes a la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGFβ), están directamente relacionadas con la expresión de Foxp1 y, con esto, en el desarrollo estromal/epitelial del timo y en el mantenimiento del microambiente tímico normal.

El punto crucial del desarrollo del timo es la interacción de los timocitos con las TEC en los diferentes puntos de la corteza a la médula. La alteración del desarrollo de esta dicotomía epitelial afecta los procesos de selección de los linfocitos T. Puede haber conformación adecuada de la corteza con hipoplasia medular, con selección positiva normal, pero selección negativa defectuosa que conlleva el desarrollo de la ruptura de tolerancia central y de enfermedades autoinmunitarias (véase el capítulo 22, Autoinmunidad). Los linfocitos T potencialmente autorreactivos son eliminados cuando los autoantígenos presentados en el contexto de la molécula del MHC por las CET de la médula y por las DC interdigitantes de la unión corticomedular y de la médula interaccionan con alta afinidad en el TCR (en las siguientes páginas esto se explica con más detalle). La expresión de dichos autoantígenos está regulada por el factor de

booksmedicos.org

transcripción regulador de autoinmunidad (AIRE), a su vez inducido por la vía de señalización RANK/RANKL. Las alteraciones en la diferenciación y la citoarquitectura de la médula tímica por la falla en la expresión del AIRE y de los autoantígenos en las CET de la médula pueden generar autoinmunidad.

Clasificación y tipos de CET

Las CET se originan a partir de un precursor común bipotencial de la capa germinal del epitelio endodérmico de la tercera bolsa faríngea. Se han dividido en tipos morfológicos, con base en su ubicación (subcapsulares, corticales, medulares y las de los corpúsculos tímicos o corpúsculos de Hassall) y sus características ultraestructurales e inmunohistoquímicas.

Las CET tipo I tienen una localización subcapsular y perivascular, lo que integra una monocapa continua en el perímetro subcapsular y trabecular del timo que llega al límite corticomedular y alrededor de los vasos sanguíneos (incluidos los capilares corticales, con los cuales forma la barrera hematotímica, pero no los medulares). Las CET tipo I son aplanadas, con prolongaciones citoplasmáticas delgadas unidas por desmosomas; tienen una membrana basal bien definida que las separa de la cápsula conjuntiva del timo, a la cual revisten siguiendo todas las lobulaciones y trabéculas. La membrana celular de las CET tipo I que ve hacia el compartimiento cortical tímico, como otras CET, expresa el MHC-II, mientras que la superficie adherida a la membrana basal no lo hace. Justo por dentro de esta capa de CET tipo I se forma la región cortical subcapsular de los timocitos más inmaduros o indiferenciados, cuyo precursor circulante en la sangre llega a la región corticomedular del timo y de allí migra a la región subcapsular, atraído por la β2-microglobulina secretada por las CET tipo I (véase la Figura 3-7 en páginas anteriores).

Las CET tipo II se distribuyen desde la corteza externa hasta la médula, y establecen contactos con las CET tipo III y tipo IV, que son más internas en la misma corteza. Estos tipos celulares se caracterizan por sus prolongaciones citoplasmáticas de más de 100 μm de largo. Las células tímicas nodrizas, o complejos de células nodrizas, quizá son un subtipo de las CET tipo II o tipo III; se distinguen por ser de gran tamaño y tener numerosas prolongaciones citoplasmáticas en las que albergan varias decenas o cientos de timocitos, a los que se yuxtaponen íntimamente de manera similar a una emperipolesis. Crean así un nicho microambiental criptócrino único, en el que las CET expresan altos niveles de MHC-I y MHC-II y tienen organelos acídicos bien desarrollados en los que pueden procesarse antígenos para su presentación. Los complejos de células nodrizas podrían ser el sitio primario para la selección positiva de timocitos.

Las CET tipo V tienen gran tamaño y son relativamente escasas; se localizan en la unión corticomedular y en la médula. Las CET tipo VI son las más numerosas de la médula y su forma es heterogénea (por ejemplo, las fusiformes secretoras de hormonas tímicas o las planas que forman los corpúsculos tímicos o de Hassall) (Figuras 3-7 y 3-8F)–. En general, las CET medulares están menos interconectadas por uniones celulares, pero tienen un aspecto más compacto y heterogéneo.

Microambiente epitelial tridimensional de la corteza y timocitos doble negativos

Después de entrar al timo, las células progenitoras, ahora como timocitos inmaduros $CD4^-CD8^-$ o DN (del inglés *Double Negative*, o doble negativos), migran por el microambiente cortical formado por las CET tipo V, IV y III. En el estadio DN1 promueven y regulan la diferenciación de las CET y contribuyen en la formación y mantenimiento del microambiente tridimensional cortical del timo. Durante los estadios DN1 y DN2, los timocitos van adquiriendo el compromiso hacia su diferenciación. La etapa de diferenciación DN3 se identifica por la expresión de CD25 y CD44 en $CD4^-CD8^-$; al concluir esta etapa los timocitos dejan de expresar CD44 y sólo los timocitos que codifican con éxito el gen para la cadena β del TCR prosiguen su diferenciación a la etapa DN4 (Figura 3-9). Todo el desarrollo de los timocitos hasta el estadio DN3 es promovido por señales mediadas por Noch y por la IL-7, producida por las CET corticales. Así, los timocitos que llegan y se acumulan en la región cortical subcapsular (formada por las CET tipo I), se caracterizan por hacer la transición de DN3 y DN4 a timocitos $CD4^+CD8^+$ o DP (del inglés *Double Positive*, o dobles positivos) y la recombinación genética para TCRβ o TCRα. En estas etapas las CET exhiben prolongaciones citoplásmicas largas, orientadas perpendicularmente con respecto a la cápsula y a los septos conjuntivos, que se dirigen a la región corticomedular.

Receptores de quimiocinas en el tráfico cortical durante la diferenciación y la maduración de los linfocitos T

Los timocitos que son deficientes en la expresión de CXCR4 presentan fallas en la migración desde la región corticomedular y en su reubicación secuencial a

booksmedicos.org

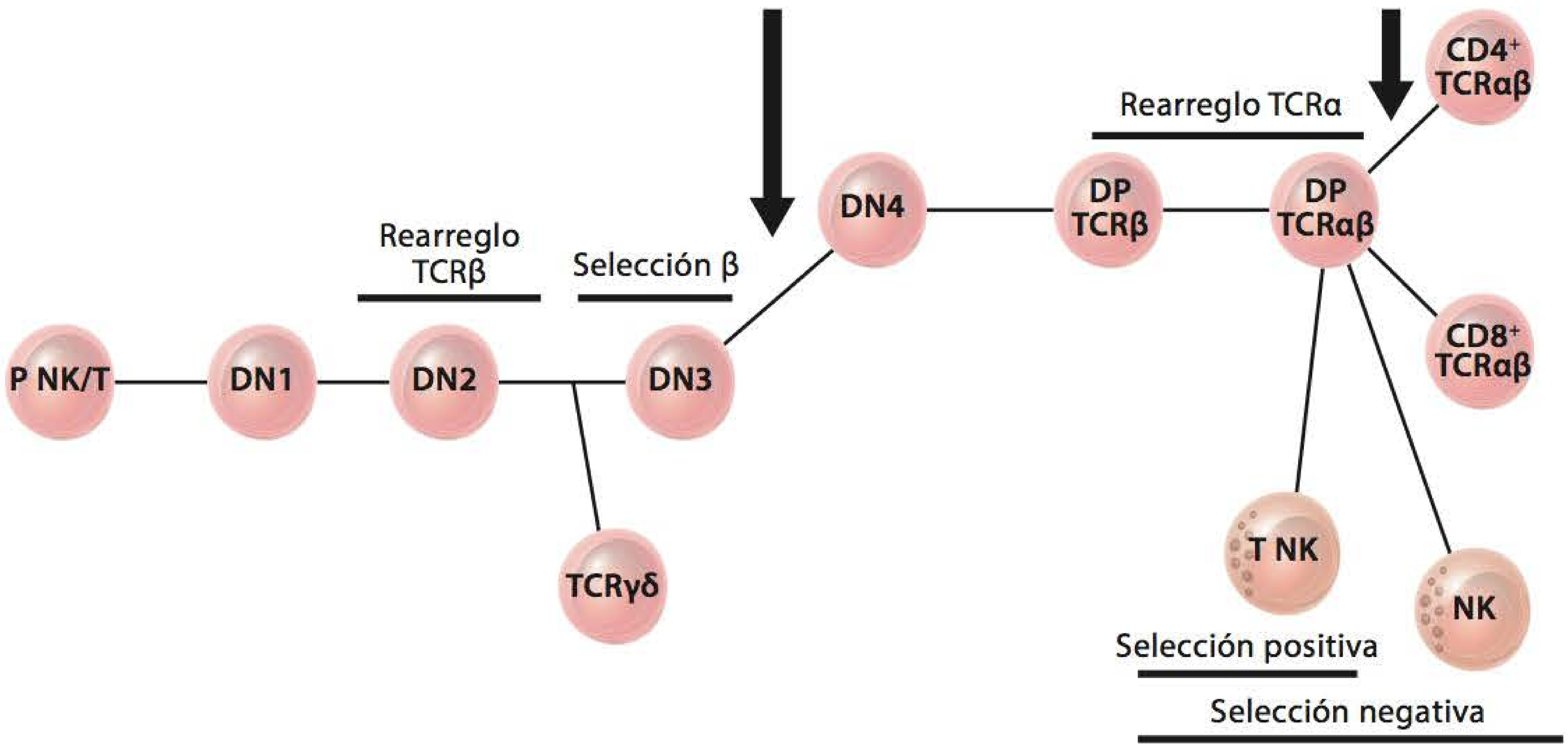


Figura 3-9. **Esquema simplificado de las etapas de desarrollo intratímica de la estirpe de linfocitos T maduros y células NK**
A partir del precursor común NK/T (P NK/T), originado en la médula ósea, la vía preferencial de desarrollo origina varias etapas de timocitos dobles negativos (DN CD4-CD8-) que ensayan inicialmente la expresión del TCRβ. Si ésta es funcional, las células sobreviven (pasan el punto de control preTCR (*flecha izquierda*) y procede la diferenciación a timocitos DN4 altamente proliferativos que ahora ensayarán la expresión de TCRα y se harán timocitos doble positivos (DP CD4+CD8+). El 80% de estos timocitos no muestra afinidad por moléculas MHC propias y muere por apoptosis. Los DP con alta afinidad por péptidos propios unidos a MHC propios también son eliminados por apoptosis (selección negativa). Sólo un 2% de los timocitos DP es seleccionado positivamente y pueden originar timocitos positivos únicos (CD4+ TCRαβ o CD8+ TCRαβ) que son susceptibles de selección negativa dentro de la médula del timo antes de migrar hacia la circulación sanguínea o linfática. Las otras vías no preferenciales de la timopoyesis generan linfocitos Tδγ entre las etapas DN2 y DN3, y los linfocitos T NK y células NK a partir de la etapa de timocito positivo único. Esta etapa es sometida a un punto de control del TCRαβ (*flecha derecha*) en su afinidad por MHC-I y MHC-II.

través de la corteza. En esos casos, se ha descrito afectación intensa del desarrollo en estadios previos a la generación de timocitos DP $CD4^+CD8^+$ o ausencia de diferenciación más allá del estadio DN. Por otro lado, los timocitos DN2 con deficiencia en la expresión de CCR7 quedan parcialmente detenidos en la región corticomedular; éste es el primer puesto de control de la diferenciación de linfocitos T y pasarlo significa continuar el desarrollo más allá de este estadio. Además, la corteza subcapsular es rica en la expresión de TGF-β (por sus siglas en inglés *Transforming Growth Factor-β*), el cual ha demostrado que es un retardador de la progresión del ciclo celular de timocitos preDP, al regular de modo negativo la generación de timocitos DP.

Los mecanismos de control del tráfico celular en la región subcapsular de la corteza del timo favorecen, por una parte, una adecuada acumulación de timocitos DN3 capaces de responder las señales de diferenciación ulteriores y, por otra, regulan la tasa de proliferación de timocitos DP, que son la población celular blanco de los mecanismos más estrictos y rigurosos de selección. Estos mecanismos de selección constituyen la tolerancia central e incluyen las selecciones positiva y negativa. Así pues, la maduración de los linfocitos T es tan estricta que solamente 3 a 5% de los timocitos sobreviven.

Selección positiva

Los timocitos DP recién generados en la corteza del timo expresan bajos niveles de TCRαβ. La microscopia laser de fluorescencia de dos fotones ha demostrado que los timocitos corticales presentan una alta movilidad (3 a 8 μm/min). Esta movilidad cesa o tiene una pausa para que los linfocitos T *reconozcan*, por medio de su TCR, los complejos MHC-péptidos que están expresados en la membrana plasmática de las CET y de las DC de la corteza. Si la interacción se da, los timocitos DP reciben señales de sobrevivencia y de diferenciación debido a la baja afinidad del TCR con el MHC; aquellos que no interaccionan con las moléculas de MHC son eliminados por apoptosis. Los timocitos DP corticales que sobreviven por selección positiva muestran un incremento en la expresión de CCR7. Las CET medulares producen CCL19 y CCL21, lo que favorece el desplazamiento de los timocitos DP hacia la médula, donde continuarán interaccionando con otras DC y CET medulares, con el fin de aprender a tolerar antígenos propios específicos de tejidos. Los timocitos DP que pasan la selección positiva se diferencian a linfocitos T

booksmedicos.org

positivos únicos o SP (por sus siglas en inglés *Single Positive*), $CD4^+CD8^-$ o $CD4^-CD8^+$ y se reubican en la médula, en la que permanecerán hasta por 12 días antes de salir del timo. En ese periodo, los linfocitos T SP semimaduros tienen expresión alta de CD69 y expresión baja de CD62L.

Selección negativa

Los linfocitos T SP semimaduros, y algunos aún DP, continúan su maduración interactuando con el MHC expresado en la población de CET medulares. De éstas, 1 a 5% expresa un mosaico de antígenos tejido específicos como parathormona, tiroglobulina, insulina y proteína C reactiva, al que se suman grupos de células estables que despliegan características morfológicas y funcionales de tejido epitelial (entre éstas, corpúsculos de Hassall, similares al epitelio epidérmico, estructuras quísticas con fenotipo del epitelio respiratorio, células neuroendocrinas y folículos tiroideos solitarios). En numerosas especies de vertebrados, incluido el ser humano, hay células mioides, algunas con organización sarcomérica. Tal expresión *promiscua* de varios genes de antígenos específicos de tejidos conformarían un "homúnculo inmunológico o antigénico" en la médula del timo para el aprendizaje de los linfocitos T SP semimaduros, con profundas implicaciones en los mecanismos de tolerancia central. La selección negativa dependerá de la afinidad de interacción entre el TCR y los complejos MHC-péptidos propios; si tal interacción es de alta afinidad, entonces los linfocitos son eliminados, por lo tanto la diferenciación hasta linfocitos T SP maduros *naïve* también está supeditada a la selección negativa de timocitos autorreactivos.

La generación de linfocitos T SP es esencial para el desarrollo de la arquitectura normal de la médula del timo, ya que promueve la localización de DC y la generación de una subpoblación que representa 1 a 5% de CET medulares, las cuales expresan el producto del gen regulador autoinmunitario (AIRE). La expresión del AIRE está mediada por señales inducidas por la unión de linfotoxina (LT)-α a su receptor LT-β. La mutación del AIRE ocasiona desorganización de la arquitectura epitelial tímica y el síndrome poliendocrinopatía-candidiosis-distrofia epidérmica autoinmunitaria (APECED), caracterizado por la pérdida de tolerancia en múltiples órganos y manifestada en especial como un síndrome autoinmunitario poliglandular. Lo anterior destaca la relevancia del factor de transcripción AIRE para la expresión de antígenos *periféricos* específicos de tejidos en las CET y otras células de la médula del timo, aunque se desconoce cómo lo hace y, además, tampoco está claro cómo podría llevarse a cabo la tolerización completa del repertorio de linfocitos T próximos a salir del timo, considerando que la restricción de expresión de autoantígenos es un porcentaje muy bajo de CET AIRE+. Se ha sugerido que la interacción dinámica por escaneo o *arrastre* que hacen los linfocitos T SP sobre los procesos citoplasmáticos de la red tridimensional de CET AIRE+ podría explicar el proceso de tolerización y también la eliminación de los linfocitos T SP reactivos a antígenos propios, ya que este proceso acentúa el contacto de los timocitos al pausar su migración durante algunos minutos (Figura 3-10). (Para conocer más detalles de la ontogenia de linfocitos T, véase el capítulo 13, Linfocitos T).

Otros factores relacionados con la inducción de tolerancia central son el tiempo de permanencia en la médula (hasta 12 días) de los linfocitos T SP maduros y la presencia de macrófagos y DC mieloides y linfoides, que pueden funcionar como células presentadoras de antígenos (APC) y a los que se les atribuye una participación relevante en el proceso de educación de timocitos e inducción de tolerancia, así como en la eliminación de clonas de autorreactivas, en particular las DC interdigitantes de origen mieloide (véanse Figuras 3-7 y 3-8A-E en páginas anteriores). Además, la médula del timo parece ser el sitio principal donde se generan linfocitos Treg que expresan Foxp3 (por sus siglas en inglés *Forkhead box P3*), que contribuye a asegurar la tolerancia a antígenos propios específicos a tejidos. Y aunque no se conoce la relevancia de la presencia de una pequeña población de linfocitos B en la médula del timo, se ha propuesto que podrían participar en la inducción de tolerancia.

Arquitectura del timo y mecanismos de control de salida de linfocitos T SP naïve

La arquitectura del timo es fundamental para que el linfocito T maduro mantenga una transferencia bidireccional de señales con las CET (fenómeno denominado en inglés *thymic crosstalk*), durante la cual ocurre una influencia morfofuncional mutua. Está demostrado que existe interdependencia entre las CET y los timocitos para mantener la integridad del microambiente tridimensional, aunque apenas empiezan a dilucidarse los mecanismos participantes. Los mecanismos que controlan la salida de los linfocitos T SP *naïve* $CD62L^{Hi}$ y $CD69^{low}$ dependen de la expresión del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (S1P1), que les permite salir a través del espacio perivascular de las vénulas poscapilares localizadas en la región corticomedular y en la médula. La concentración alta de S1P en el plasma genera un gradiente regulador de la quimioatracción de los linfocitos T

booksmedicos.org

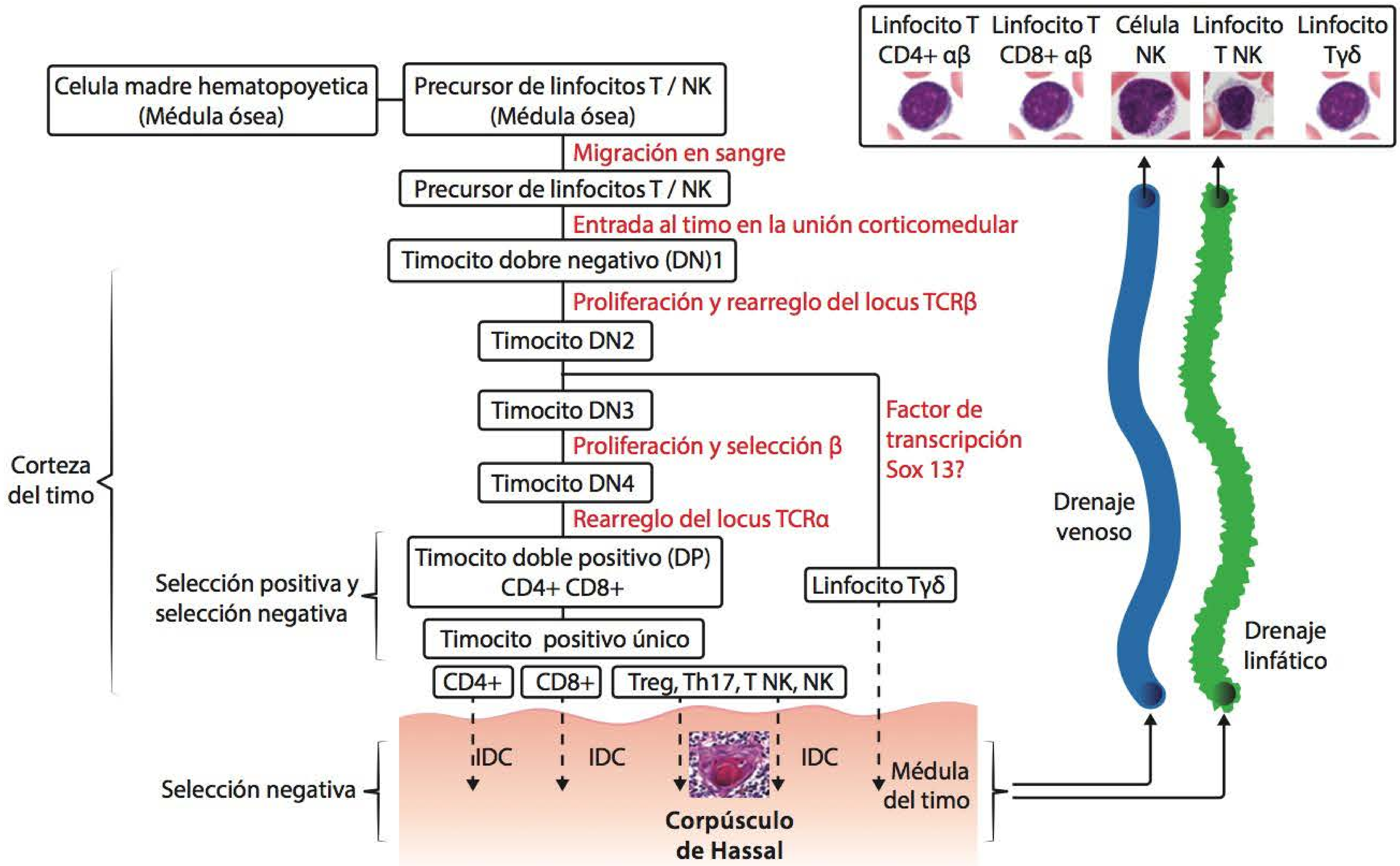


Figura 3-10. **Representación esquemática de las vías de diferenciación de linfocitos T *naïve* dentro del timo a partir del precursor de linfocitos T/NK proveniente de la médula ósea**

La generación de las diferencias de maduración de timocitos doble negativos (DN) desde la corteza subcapsular –timocitos doble positivos– hasta la formación de timocitos positivos únicos (SP) pasa por la expresión de secuencias de las cadenas β y α del receptor de células T (TCR), y por la prueba de su afinidad por moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que determina si son sometidos a selección positiva y selección negativa dentro de la corteza. En la médula, los timocitos positivos únicos (SP) son educados a ser tolerantes a autoantígenos MHC y tejidos específicos; de lo contrario, son eliminados por selección negativa con la participación de células dendríticas interdigitantes (IDC) y células epiteliales de la médula. Algunos pueden diferenciarse a linfocitos Treg inducidos por el ambiente de citocinas creado por los corpúsculos de Hassall y las IDC. La salida del timo a la circulación sanguínea de linfocitos T CD4+ αβ, linfocitos T CD8+ αβ, linfocitos T NK, células NK y linfocitos Tγδ pasa por el espacio perivascular hacia la luz de las vénulas poscapilares de la región corticomedular y de los capilares linfáticos eferentes.

SP maduros S1P1+, lo que permite su salida del timo y la entrada a la circulación sanguínea.

Otros tipos celulares presentes en el timo son las células cebadas, o mastocitos, que son abundantes en la parte más interna de la médula del timo de animales viejos, pero en animales jóvenes también están presentes en la cápsula del timo, lo mismo que en las trabéculas conjuntivas y en la adventicia de algunos vasos sanguíneos intracorticales.

Corpúsculos tímicos o de Hassall

Los corpúsculos de Hassall son estructuras distintivas de la médula del timo, están formados por células epiteliales enrolladas con fuerza unas sobre otras en forma concéntrica. Las células centrales pueden estar necróticas, con degeneración hidrópica, calcificadas o altamente queratinizadas, con gránulos basófilos semejantes al estrato granuloso de la epidermis. Algunas células linfoides degeneradas, eosinófilos y macrófagos pueden observarse dentro del corpúsculo tímico. El número máximo de corpúsculos tímicos se observa alrededor de la pubertad; luego disminuye conforme involuciona el timo, pero los corpúsculos que permanecen son más grandes y prominentes. La lisis dentro de un corpúsculo tímico puede originar estructuras quísticas. Otro tipo de quistes está revestido por epitelio cúbico simple o por epitelio cilíndrico ciliado productor de moco, y es probable que representen remanentes diverticulares de las cuartas bolsas branquiales.

Las células externas de los corpúsculos de Hassall pueden expresar CCL22 y las DC vecinas expresan CCL17; ambas quimiocinas ligandos del receptor CCR4 expresado por los timocitos medulares semimaduros $CD4^+$ o $CD8^+$ podrían estar dirigiendo los linfocitos T SP hacia los corpúsculos, lo que optimiza la selección negativa de timocitos. Además, los corpúsculos de Hassall son productores de linfopoyetina

booksmedicos.org

estromal tímica (TSLP), la cual favorece la generación de linfocitos T reguladores mediante las DC medulares (véanse Figuras 3-8D y 3-8F en páginas anteriores).

Barrera hematotímica

Las CET tipo I, que revisten las trabéculas y la cápsula conjuntiva, cubren también los vasos sanguíneos corticales y se unen entre sí por complejos intercelulares herméticos. Las arterias tímicas (ramas del arco aórtico y de las arterias subclavias) llegan al timo por la cápsula, siguen por los septos o trabéculas, penetran a nivel de la médula o de la unión corticomedular, y mantienen una envoltura conjuntiva continua con los septos y la cápsula. Ya dentro del timo, las arterias se ramifican en toda la corteza y en la parte externa de la médula, y sus ramas son cubiertas o envainadas por las CET tipo I, mientras que su lámina basal es adosada a la envoltura conjuntiva que se atenúa hasta hacerse muy escasa en los vasos corticales de menor calibre, y se mantiene sólo la envoltura de CET tipo I. Así, la barrera hematotímica está conformada por: a) endotelio vascular continuo; b) lámina basal endotelial; c) tejido conjuntivo perivascular; d) lámina basal epitelial, y e) CET tipo 1 con sus uniones celulares ocluyentes (véase Figura 3-7 C en páginas anteriores).

Las arterias de mayor calibre de la médula y la región corticomedular se ramifican, mientras que las arterias más finas se dirigen a la corteza e integran capilares en la zona subcapsular. Las vénulas se dirigen a la unión corticomedular y conforman venas de mayor calibre en la médula, las cuales saldrán del timo por los septos conjuntivos. Cabe destacar que en el timo no existen vénulas poscapilares de endotelio alto.

ARQUITECTURA DE LOS ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS

En los capilares sanguíneos de la microcirculación se produce el líquido tisular que hidrata la matriz extracelular y que funciona como vehículo de moléculas heterogéneas. Una parte pequeña de este líquido es drenado por los capilares linfáticos, unas estructuras en forma de fondo de saco con células endoteliales planas, anchas y con espacios intercelulares, que están cubiertas por una tenue y muy discontinua membrana basal. Al líquido que se difunde hacia la luz de los capilares linfáticos se le llama linfa.

La linfa está compuesta por agua, electrólitos, macromoléculas y varios tipos celulares, como DC veladas (LC migrantes con Ag captados en la superficie cutánea o en las mucosas, y que los transportan a los ganglios linfáticos donde funcionarán como APC), macrófagos y algunos microorganismos. Los capilares linfáticos poseen válvulas que impiden el retorno de la linfa al espacio intersticial. Numerosos capilares linfáticos se anastomosan y conforman vasos linfáticos de mayor calibre: los vasos linfáticos aferentes, que llevan la linfa a los ganglios linfáticos regionales. En el ser humano hay más de 450 ganglios linfáticos, casi todos localizados en el cuello y en el tronco. La nomenclatura de estos órganos linfoides depende de su localización y sus relaciones anatómicas. Muchos se organizan en grupos ganglionares a los que llegan vasos linfáticos aferentes de regiones y órganos específicos y de los que parten vasos linfáticos eferentes con linfocitos T activados y células plasmáticas formadoras de anticuerpos.

Vasos linfáticos

Los vasos y ganglios linfáticos integran el sistema linfático. La linfa de todo el cuerpo (con excepción de la parte derecha de la cabeza, el cuello, la mitad superior derecha del tórax y el miembro superior derecho) drena la sangre a través del conducto torácico que desemboca en el ángulo venoso izquierdo, conformado por la unión de las venas subclavia y yugular interna izquierdas. El conducto torácico se constituye en la cisterna del quilo que, a su vez, recibe la linfa de la mayoría de los órganos abdominales, pélvicos y de miembros inferiores. Los vasos linfáticos torácicos y del resto de la mitad izquierda del cuerpo drenan el conducto torácico. En el ángulo venoso derecho, integrado por las venas subclavia y yugular interna derechas, desemboca el conducto linfático derecho que drena los territorios derechos del cuerpo ya mencionados. Así, toda la linfa del cuerpo es vertida eventualmente a la circulación sanguínea. Los vasos sanguíneos, por su parte, irrigan a los órganos linfoides secundarios para llevar nutrientes, pero también contribuyen a la recirculación y al establecimiento de diferentes tipos celulares, en particular linfocitos T y B.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos son órganos linfoides secundarios de 2 a 12 mm de diámetro, ovoides, distribuidos por casi todo el cuerpo, con localizaciones específicas, interconectados unos a otros mediante

booksmedicos.org

los vasos linfáticos que drenan linfa de regiones determinadas.

La porción más externa del ganglio es la cápsula conjuntiva, que es convexa y da forma a los ganglios linfáticos. Los vasos linfáticos aferentes perforan la superficie convexa de la cápsula, cuya superficie interna colinda con el gran seno subcapsular al cual es vertida la linfa. A intervalos regulares, la cápsula emite trabéculas conjuntivas hacia el interior del ganglio linfático. El seno subcapsular origina los senos trabeculares, de orientación radial como las trabéculas conjuntivas. La luz de estos senos linfáticos y la de los senos medulares es entrecruzada por una rica malla tridimensional de fibras reticulares, somas y procesos citoplasmáticos de FRC (células reticulares fibroblásticas) (Figura 3-11). La cápsula presenta una invaginación que corresponde al hilio, sitio de entrada de vasos arteriales y de salida de un solo vaso linfático eferente y de las venas.

Los ganglios linfáticos, perfundidos por linfa y sangre, son los sitios principales para la expresión de respuestas adaptativas después de la interacción entre DC presentadoras de antígenos, Ag presentes en la linfa y linfocitos reclutados al ganglio desde la sangre que migran a través de las vénulas poscapilares de endotelio alto (HEV). Los ganglios linfáticos presentan dos compartimientos: los senos linfáticos (subcapsulares, trabeculares, también llamados septales o intermedios) y los senos medulares, revestidos por células endoteliales linfáticas y parénquima organizado en zonas T y B dependientes (con DC interdigitantes [iDC] en las primeras y DC foliculares [FDC] en las segundas), además de macrófagos y FRC con sus fibras reticulares. El parénquima puede dividirse en tres regiones más o menos concéntricas: la *corteza* (zona B dependiente con folículos linfoides primarios y secundarios), la *paracorteza* o corteza profunda (zona T dependiente) y la *médula*, organizada en cordones de células efectoras, como células plasmáticas y linfocitos T activados. Los ganglios linfáticos son los órganos linfoides secundarios más dinámicos y es importante recordar que existe un rango normal de variación debido a la localización anatómica, la edad, la dieta y la exposición a antígenos.

Otra propuesta histofuncional describe el parénquima de los ganglios linfáticos conformado por múltiples lóbulos rodeados por senos linfáticos encerrados por una cápsula. Cada lóbulo linfoide de los ganglios linfáticos tiene un vértice bulboso (forma parte de la corteza del ganglio) y una base de cordones delgados (forman parte de la médula) que le confieren un aspecto similar a una medusa. La base está anclada al hilio por sus raíces vasculares, pero el vértice está separado de la cápsula por el seno subcapsular o marginal. La corteza está dividida en dos regiones: la corteza superficial y la corteza profunda. La corteza superficial la constituyen folículos rodeados y separados por la corteza interfolicular difusa. La corteza profunda forma unidades corticales profundas (UCP). Cada lóbulo tiene una UCP que es posible dividir anatómica y funcionalmente en una

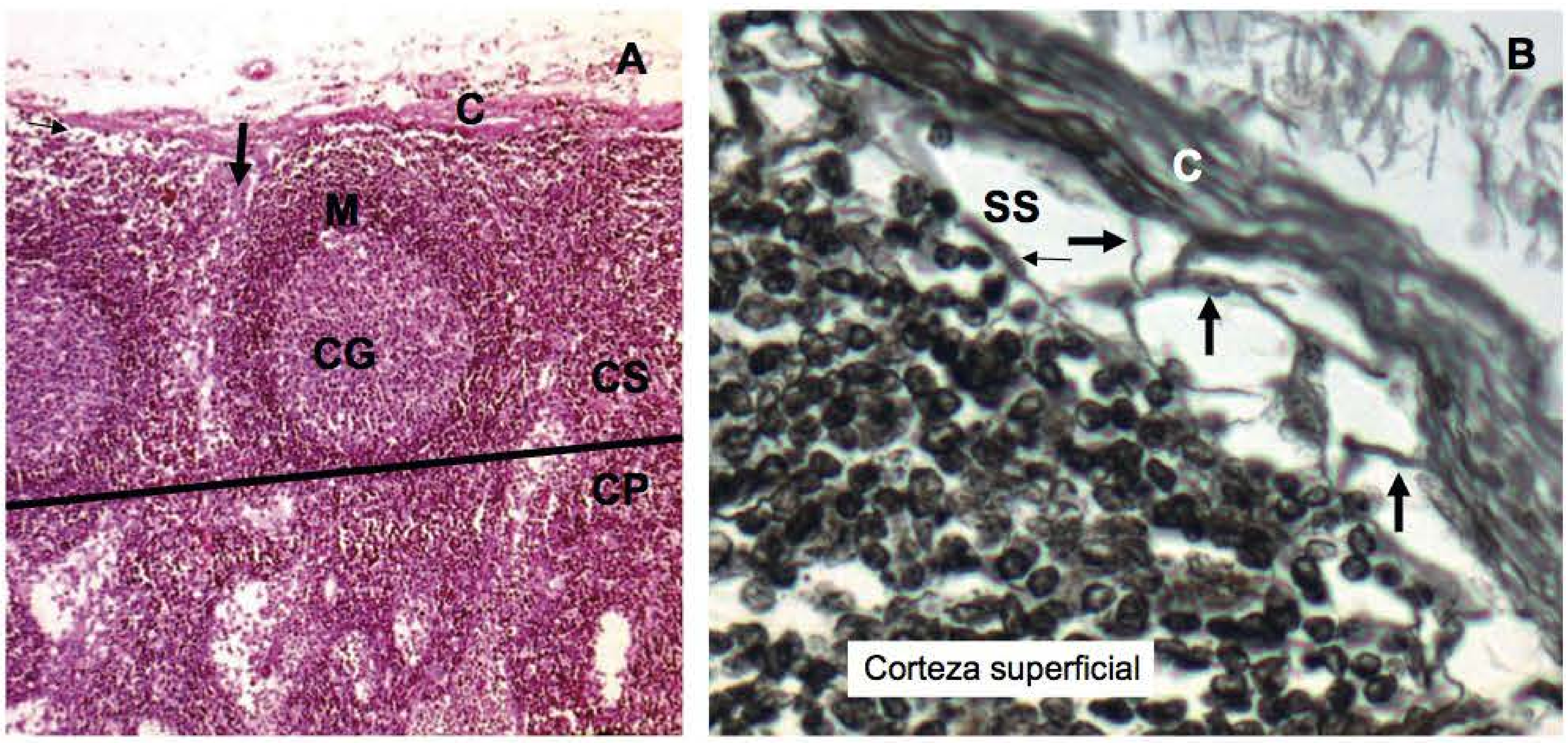


Figura 3-11. Corte histológico de ganglio linfático
La figura A muestra parte de la corteza superficial (CS) con un nódulo secundario formado por un centro germinal (CG), la zona del manto (M, la mitad de otro manto se observa a la izquierda) y la corteza internodular. La cápsula conjuntiva (C) integra una trabécula (*flecha*) con un seno trabecular formado desde el seno subcapsular (*flecha delgada*). La línea continua señala el límite aproximado entre la corteza superficial (CS) y la corteza profunda (CP) o paracorteza; debajo de ésta se observan los senos y los cordones medulares. En la figura B se observa el interior del seno subcapsular (SS) atravesado por la red de células reticulares (*flechas*) y en su límite con la corteza superficial el revestimiento de células endoteliales del seno (*flecha delgada*).

booksmedicos.org

parte central (subyacente a los folículos) y una periférica (vecina a los senos trabeculares y que rodea a la central). Los linfocitos B se instalan en los folículos primarios para interactuar con las FDC; una vez estimulados o activados, los linfocitos B proliferan dentro de los folículos para constituir centros germinales, rasgo distintivo de los folículos linfoides secundarios. Los linfocitos T se establecen en la corteza profunda (paracorteza y corteza interfolicular) para interactuar con iDC presentadoras de antígenos. La corteza profunda crece cuando los linfocitos T activados proliferan. La corteza interfolicular y la UCP periférica son vías para la migración de linfocitos hacia y desde las áreas de linfocitos T y B. Los linfocitos B activados salen del folículo secundario y migran rumbo a los cordones medulares como células plasmáticas productoras de anticuerpos, mismos que liberan hacia la linfa de los senos medulares.

Debido a que cada lóbulo linfoide está centrado bajo su propio vaso linfático aferente y cada uno de éstos colecta la linfa de diferentes regiones de drenaje, los lóbulos pueden ser expuestos a diferentes Ag solubles, a múltiples DC clásicas migratorias y a distintos mediadores inflamatorios. Por ello, los lóbulos de un mismo ganglio linfático son capaces de presentar distinta actividad inmunológica y sus compartimientos tisulares no por fuerza tendrán una apariencia uniforme.

Senos de los ganglios linfáticos

La linfa que llega a un ganglio linfático fluye de manera lenta, pero continua, por el seno subcapsular y por los senos trabeculares y medulares, y sale del ganglio linfático por el vaso linfático eferente. La luz de los senos linfáticos está revestida discontinuamente por las células endoteliales de los senos, que son células planas LYVE-1+ (del inglés *Lymphatic Vessel Endothelial receptor 1*) con membrana basal discontinua, que dejan poros o hendiduras intercelulares que se comunican con el intersticio de los linfocitos de la corteza del ganglio linfático. El paso de material disuelto en la linfa mediante estos poros presenta cierta restricción, ya que las moléculas de 7 a 10 µm son excluidas de la corteza. Sin embargo, los senos subcapsulares de los ganglios mesentéricos permiten el paso de gelatina marcada hacia el intersticio de la corteza, para ocupar el espacio entre los linfocitos y las demás células, y llegar hasta los espacios linfáticos de la corteza profunda (ubicados por debajo de los centros germinales) y a los senos medulares. Los espacios linfáticos de la corteza profunda miden 100 µm de diámetro; se ramifican y anastomosan de modo denso para crear plexos llamados laberintos linfáticos que se conectan con los senos medulares. Todos estos espacios linfáticos también están revestidos por células endoteliales linfáticas LYVE-1+, unidas por complejos adherentes integrados por cadherina-VE, catenina-α y β, proteína g120 y afadina (proteínas de zónulas adherente), desmoplaquina y placoglobina (proteínas de la placa desmosomal) y claudina 5 y proteína ZO-1 (proteínas de las uniones estrechas).

Compartimiento de linfocitos T y células estromales

Las FRC constituyen la población estromal principal de los ganglios linfáticos y constituyen, junto con las fibras proteicas que secretan, la estructura tridimensional interna del ganglio linfático, que abarca la luz de los senos linfáticos. Las FRC son fusiformes en la corteza y estrelladas en la médula, pero todas integran una malla reticular tridimensional de canales estrechos e intersticios que son ocupados por linfocitos, macrófagos y DC. Los intersticios miden de 10 a 20 µm, lo que es suficiente para que los linfocitos migren y se mantengan en contacto con las FRC productoras de quimiocinas y moléculas de superficie que promueven el *homing* (retorno hacia el origen) de los linfocitos T, B y de DC. Los canales estrechos de la malla reticular funcionan como corredores sobre los que se *arrastran* los linfocitos.

En la zona de linfocitos T, las FRC expresan podoplanina que activa la CLEC2 expresada en las DC; la señal inducida por CLEC2 dirige la migración de las DC a través de la malla reticular creada por las FRC. Las FRC son miofibroblastos especializados de origen mesenquimal, que forman uniones estrechas y expresan citoqueratinas 8 y 18. Pueden sintetizar fibras reticulares formadas por un centro de fibrillas de colágena tipo I, III y IV, entactina, elastina, fibronectina, laminina-1, tenascina, vitronectina y heparan sulfato; varios de éstos son componentes de las membranas basales. Los procesos citoplasmáticos de las FRC forman tubos que envuelven 90% de la superficie de la fibra reticular y blindan a los linfocitos para evitar que estén en contacto directo con los componentes de la matriz extracelular. Los túbulos citoplasmáticos y las fibras reticulares dentro de los mismos integran un sistema de conductos miniatura que transporta mediadores inflamatorios y Ag solubles de los senos hacia el interior del parénquima. La superficie pequeña de la fibra reticular que no es cubierta por la FRC está en contacto directo con DC y macrófagos; lo anterior facilita a dichas células el muestreo de Ag solubles que llegan por esos conductos miniatura, los cuales se extienden desde el seno subcapsular hasta la corteza

booksmedicos.org

de los ganglios linfáticos, tienen mayor densidad en la zona T paracortical y terminan en la vecindad de las HEV. El diámetro de los conductos miniatura es de 4 a 5 μm, lo que limita el acceso de moléculas por arriba de 70 kDa y permite el paso eficiente y rápido de antígenos, quimiocinas e inmunocomplejos desde el seno subcapsular hasta la corteza profunda y, tal vez, hasta los folículos linfoides. La trama de fibras reticulares es densa en los cordones medulares, en la periferia de la corteza profunda y en la paracorteza, pero muy tenue en el centro de la corteza y en los folículos linfoides.

Las DC inmaduras (o células veladas provenientes de la linfa) cambian fenotípicamente y pierden la capacidad de captar Ag, pero adquieren la de procesarlos y presentarlos a los linfocitos T. Cuando llegan al seno subcapsular de los ganglios linfáticos regionales, las células veladas se adhieren al piso del seno, interactúan con las células endoteliales linfáticas y migran de manera activa hasta ubicarse en la corteza profunda o paracorteza. Luego se diferencian en las iDC con numerosos y extendidos procesos citoplasmáticos que se interdigitan con los linfocitos T locales, a los que presentarán los Ag procesados y expresados en el contexto del MHC (Figura 3-12A y C). Se ha descrito que a cada linfocito T *naïve* le toma entre 16 y 24 horas explorar, con sus TCR, todas las combinaciones MHC-antígeno presentadas por las iDC en un solo ganglio linfático. La interacción T-iDC induce la proliferación y diferenciación de los linfocitos T a células efectoras con una diversidad de funciones. Se estima que alrededor de 5 mil linfocitos T *prueban* la superficie de una sola iDC cada hora. Existen dos subpoblaciones de DC en el ganglio linfático: las iDC $CD11^+$ y las pDC $CD11^-$. Ambas coexisten con los linfocitos T en la corteza profunda y perinodular, aunque las pDC forman cúmulos en torno a las HEV.

Las HEV se localizan en la corteza interfolicular y en la periferia de la corteza profunda (Figura 3-12D). La mayor transmigración de linfocitos ocurre en los segmentos más largos de las HEV; es decir, conforme descienden por la corteza profunda, donde las células endoteliales expresan más PNAd (del inglés *Periferal Node Addresin*), compuesta por una variedad de glicoproteínas con ligandos para la L-selectina de los linfocitos. Las HEV también expresan la P-selectina y la E-selectina, además de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1 y MadCAM-1 (el ligando para la integrina $\alpha_4\beta_7$). La adhesión de los linfocitos al endotelio permite la interacción con quimiocinas e integrinas lo que, eventualmente, facilita la migración de linfocitos T y DC atraídos por las quimiocinas CCL19 y CCL21, las cuales son producidas de modo abundante por las FRC por medio de su receptor CCR7. Las FRC también producen IL-7, que promueve la sobrevivencia de los linfocitos T *naïve*. Así, la malla reticular tridimensional de FRC crea un

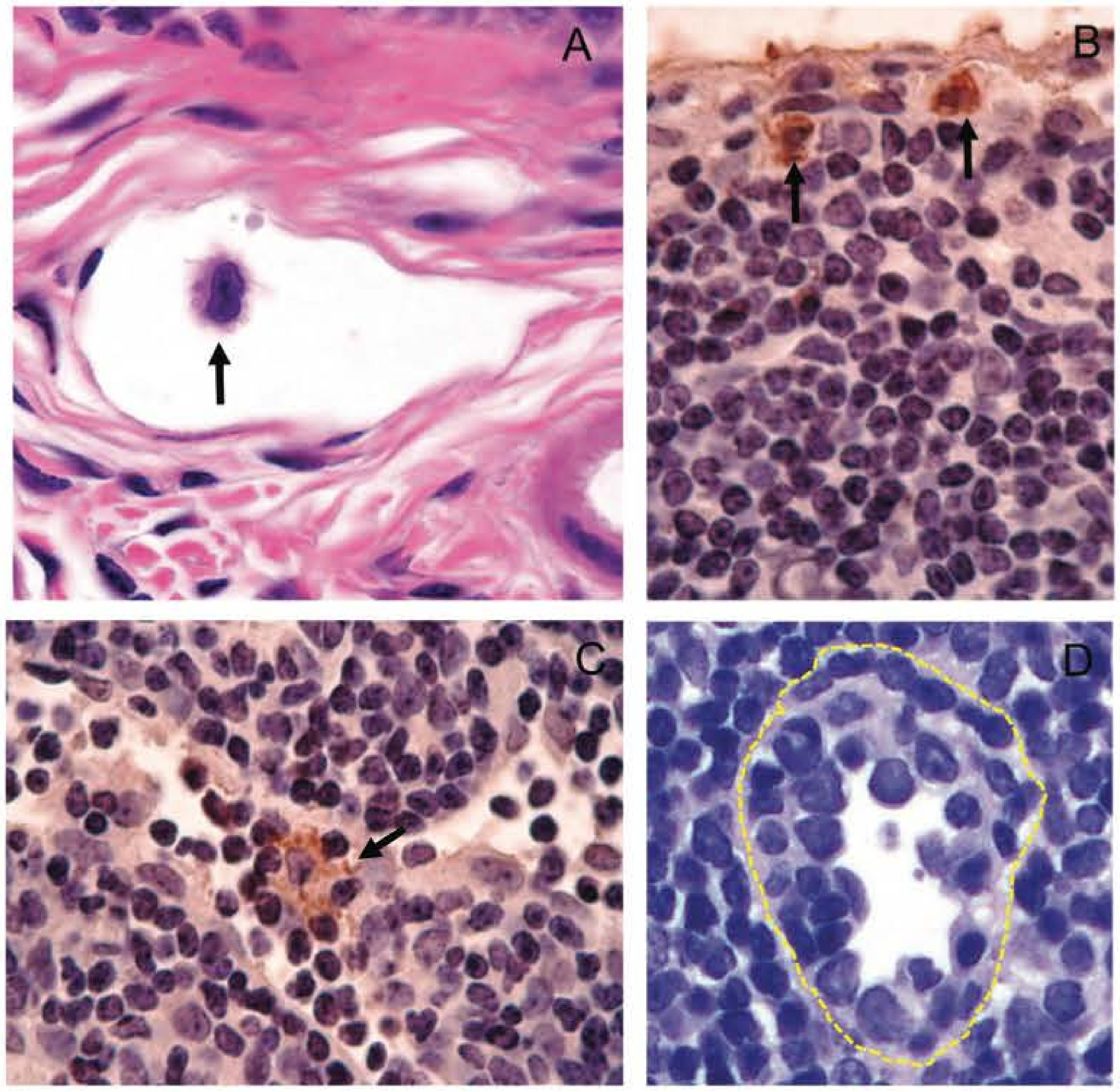


Figura 3-12. Secuencia de migración linfática de células dendríticas epidérmicas en maduración
Las figuras muestran la secuencia de migración linfática de células dendríticas epidérmicas en maduración o células veladas, presentes en un vaso linfático de la dermis (A, *flecha*), en el seno subcapsular (B, *flechas*) y en un seno trabecular haciendo aposición con células linfoides (C, *flecha*). Luego se instalan con células dendríticas interdigitantes (iDC) en la corteza profunda para presentar antígenos a los linfocitos T, ya sea de manera tolerogénica (autoantígenos) o inmunogénica (moléculas asociadas a patógenos, por ejemplo). Muchas de las iDC están muy cercanas a las vénulas poscapilares del endotelio alto (D) de la corteza profunda y la corteza internodular, los vasos para la transmigración hacia el ganglio linfático de linfocitos T y B maduros *naïve*. Los primeros linfocitos se mueven hacia la paracorteza y los segundos hacia los nódulos linfoides. La línea amarilla punteada se encuentra sobre el tejido conjuntivo perivenular; la pared de la vénula está siendo atravesada por numerosos linfocitos.

booksmedicos.org

microambiente propicio para la maduración de las DC y la interacción con linfocitos T. Más aún, la expresión de transcritos de algunos autoantígenos por las FRC ha sido interpretada como parte de los mecanismos de tolerancia periférica. Por otro lado, las FDC de los folículos linfoides secretan CXCL13, que atrae a esos sitios linfocitos B *naïve* CXCR5+. La adherencia de los linfocitos a sus respectivos compartimentos ganglionares está mediada por la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 en ambas redes de FRC y FDC, cuyos ligandos LFA-1 y VCAM-4 son expresados por los linfocitos T y B *naïve*. En conjunto, alrededor de 1.4 a 3.0×10^4 linfocitos migran por las HEV de un solo ganglio linfático. En la unión corticomedular, las HEV se convierten en vénulas medulares de endotelio plano simple.

Se ha demostrado que el reclutamiento de linfocitos *naïve* al ganglio linfático y el desarrollo y mantenimiento de las HEV están influidos por citocinas inflamatorias producidas en respuesta al Ag. En animales crecidos en un ambiente libre de patógenos no se observan HEV en los órganos linfoides secundarios, ni la ligadura de los vasos linfáticos aferentes en animales normales; esto supone el bloqueo de la llegada de mediadores inflamatorios y de Ag al ganglio linfático, lo que con el tiempo deteriora la función de las HEV y el endotelio se hace más plano. Es posible que, en condiciones normales, las citocinas proinflamatorias como MCP-1 e IL-8 (que llegan por la linfa) sean transferidas por los conductos miniatura formados por las FRC hacia el espacio perivenular de las HEV; ahí pueden influir en la expresión de quimiocinas, selectinas y demás moléculas de adhesión. Asimismo, está demostrado que la estimulación antigénica incrementa el número y la longitud de las HEV y la altura de su endotelio.

Compartimento de linfocitos B y células estromales

Los linfocitos B reclutados a la corteza de los ganglios linfáticos pueden ser activados y diferenciarse a células plasmáticas secretoras de anticuerpos de alta afinidad. Para ello, es necesario que el BCR (receptor de linfocitos B) se una con un antígeno y que entre en contacto directo con un linfocito T CD4$^+$ activado por las iDC en la corteza profunda. Una vez que los linfocitos B entran al ganglio linfático vía las HEV, migran a través de la malla tridimensional de FRC y sus fibras reticulares, pero su destino final en los nódulos linfoides está determinado por las FDC de la corteza. Las FDC son muy importantes en el mantenimiento de la estructura de los folículos primarios y secundarios que han desarrollado un centro germinal, sitio donde promueven la proliferación y diferenciación de los linfocitos B. La expresión de CD29, una integrina β1, le permite a las FDC unirse a componentes de la MEC (matriz extracelular) como colágena, laminina y fibronectina, para formar una red compleja tridimensional con numerosas prolongaciones citoplasmáticas delgadas que tienen dilataciones características y definen las áreas de linfocitos B, a los que reclutan y enrollan. El origen de las FDC no ha sido del todo establecido, pero desde hace décadas se sabe que son diferentes de las FRC y las iDC. Las FDC expresan los receptores del complemento CR1 y CR2, el receptor para el FcRIIb de la IgG, y otros marcadores definidos por anticuerpos (FDCM1 y FDCM2). Tales características permiten a las FDC atrapar y retener complejos anticuerpo-antígeno sobre su membrana plasmática durante meses o años, y exponerlos a los linfocitos B en el centro germinal de diferenciación. Dichos complejos anticuerpo-antígeno pueden llegar a las FDC a través del sistema de conductos miniatura de las FRC. Otro rasgo importante de las FRC es la producción de CXCL13, la cual atrae linfocitos B *naïve* (que llegaron por medio de las HEV) y también linfocitos Th CD4$^+$ activados (vía CXCR5, expresado en ambos tipos de linfocitos), a los que se conoce como linfocitos T foliculares (Tfh).

Las FDC aportan señales coestimuladoras para incrementar la proliferación y activación de los linfocitos B. La activación de la FDC se da mediante (receptores tipo Toll TLR), receptores de complemento CR1, CR2, receptores de Fc de las IgG (FcγRIIB), de la IgE FceRII y receptor de Fca/m-. Dicha activación induce la secreción de factor activador de linfocitos B BAFF por la FDC, lo que provoca la inducción de CD21 y CD23 en los linfocitos B, el *switcheo* para las clases de inmunoglobulinas y mayor sobrevida de los linfocitos B *naïve* por inhibición de la apoptosis. Además, las FDC producen otras citocinas y factores de crecimiento como IL-6, IL-7 e IL-15, que son relevantes en las respuestas por IgG, en la hipermutación somática y en el desarrollo del centro germinal (CG). Los linfocitos Tfh interactúan con las FDC vía Necl-5, y son capaces de secretar IFN-γ, IL-4 e IL-21, lo cual contribuye a la diferenciación de linfocitos B.

Los linfocitos B expresan receptores que pueden reconocer antígenos dentro del folículo linfoide. Si su BCR se une a un antígeno, los linfocitos B se activan de modo parcial y endocitan y procesan al antígeno. De hecho, los linfocitos B pueden expresar en su membrana complejos formados por MHC y péptidos procesados, y presentarlos a los linfocitos Th CD4$^+$. Para ello, la célula cambia sus patrones de migración y se mueve a la frontera del folículo primario (cercana a la zona rica de linfocitos T de la corteza profunda),

booksmedicos.org

donde incrementa la oportunidad de encontrarse con un linfocito Th CD4+ activado, el cual reconocerá los complejos MHC-antígeno presentados por el linfocito B. El contacto intercelular T-B dura varias horas; el linfocito B se activa por completo y recibe señales para su proliferación.

Centro germinal

Algunos linfocitos B activados se diferencian de manera directa a células plasmáticas productoras de anticuerpos, pero otros regresan al folículo para formar el centro germinal (CG), el que representa las complejas interacciones entre los procesos de activación, proliferación, diferenciación y muerte de los linfocitos B, que transforman un folículo primario en un folículo secundario. El centro germinal se compone de una zona externa, o zona del manto o corona, y una zona interna o CG. La zona del manto contiene linfocitos B *naïve* desplazados como extensión externa del folículo primario. El CG muestra una polaridad morfológica, ya que pueden identificarse dos zonas: una zona clara apical (cercana a la zona del manto e integrada sobre todo por centrocitos) y una zona oscura basal (compuesta de centroblastos, o linfocitos B antígeno específicos altamente proliferantes en los que está ocurriendo hipermutación somática de los genes de la región IgV, que codifican para un repertorio diversificado de receptores de antígenos). Las células resultantes se mueven a la zona clara del CG y se convierten en centrocitos. Los centrocitos que expresan receptores que se unen con la más alta afinidad a Ag atrapados y expuestos por las FDC reciben señales de sobrevivencia provenientes de éstas y de los linfocitos Th CD4+ presentes en la zona clara del CG, y se diferencian a células plasmáticas (Figura 3-13). Los centrocitos con receptores de baja afinidad mueren por apoptosis. Las células plasmáticas que se generan de esta manera migran a los cordones medulares, donde pueden estacionarse y establecer un núcleo primario de células plasmáticas que liberan anticuerpos a la circulación. Varias células plasmáticas saldrán del ganglio linfático por el vaso linfático eferente y llegarán a la médula ósea por los vasos sanguíneos para continuar con la producción de anticuerpos.

La activación de los linfocitos B y la conformación del CG ocurren de 4 a 7 días después de iniciada una infección. Sin embargo, es posible observar una *reacción de CG* de 3 a 4 días luego de una exposición antigénica, cuando un pequeño grupo de centroblastos oscuros que se dividen aparece en el centro del nódulo primario. Al día 5 las figuras mitóticas aumentan y son visibles los macrófagos que dan al CG una apariencia de cielo estrellado, y que están llenos de fagolisosomas con detritos de linfocitos B muertos por apoptosis. Entre los 7 y 10 días posteriores al reto antigénico se establece de modo claro la polaridad del CG, lo que coincide con el pico de la respuesta inmunológica. Además de estos cambios celulares, se generan linfocitos T y B de memoria que residen en los órganos linfoides secundarios y que pueden migrar por diferentes órganos para encontrarse con el antígeno que indujo su generación. Los linfocitos T de memoria de los órganos linfoides secundarios son llamados linfocitos T de memoria central; a los que migran por otros órganos se les llama linfocitos T de memoria efectores.

Un CG puede permanecer activo durante tres semanas o más. Si no hay nueva estimulación antigénica, el CG va perdiendo la polaridad de las zonas clara y oscura y termina por desaparecer. Es importante mencionar que los folículos linfoides neoplásicos no muestran la polaridad de las zonas claras y oscuras de los CG.

Los ganglios linfáticos experimentan cambios hipertróficos notables durante una respuesta inmunológica; las FRC están involucradas profundamente en la reorganización de la MEC y en el remodelado de la citoarquitectura del ganglio linfático. Así pues, el crecimiento ganglionar o adenomegalia, que se acompaña de dolor sobre todo en los primeros días del inicio de una infección, se debe al aumento en la llegada de linfocitos T y B inducidos a migrar y a la proliferación de los linfocitos T y B antígeno específicos. Con frecuencia es posible encontrar el patógeno en el ganglio linfático y no es rara la presencia de neutrófilos y macrófagos.

Cápsula

La cápsula es la porción más externa del ganglio, es convexa y da forma a los ganglios linfáticos. Los vasos linfáticos aferentes perforan la superficie convexa de la cápsula, cuya superficie interna colinda con el gran seno subcapsular al cual es vertida la linfa. A intervalos regulares, la cápsula emite trabéculas conjuntivas hacia el interior del ganglio linfático. El seno subcapsular origina los senos trabeculares de orientación radial, como las trabéculas conjuntivas. La luz de estos senos linfáticos y la de los senos medulares son entrecruzadas por una rica malla tridimensional de fibras reticulares y los somas y procesos citoplasmáticos de FRC (véase la Figura 3-11B en páginas anteriores). La cápsula presenta una invaginación que corresponde al hilio, sitio de entrada de los vasos arteriales y de salida de un solo vaso linfático eferente y de las venas.

booksmedicos.org

Bazo

El bazo es un órgano linfoide secundario, impar, de 150 gramos en el adulto, localizado en la parte superior e izquierda de la cavidad abdominal. Está irrigado por la arteria esplénica o lienal, una rama de tronco celíaco, la primera rama anterior de la aorta abdominal. Lo envuelve una cápsula de tejido conjuntivo denso que emite trabéculas hacia el interior del órgano, conformando así una red compleja que subdivide el parénquima esplénico en compartimentos. La irrigación es relevante para que el bazo realice sus dos funciones esenciales: inducir respuestas inmunológicas frente a Ag solubles y patógenos presentes en la circulación sanguínea, y *filtrar* detritos y los componentes de la sangre. Cada una de estas funciones las lleva a cabo en dos compartimentos, visibles a simple vista, conocidos como pulpa blanca y pulpa roja.

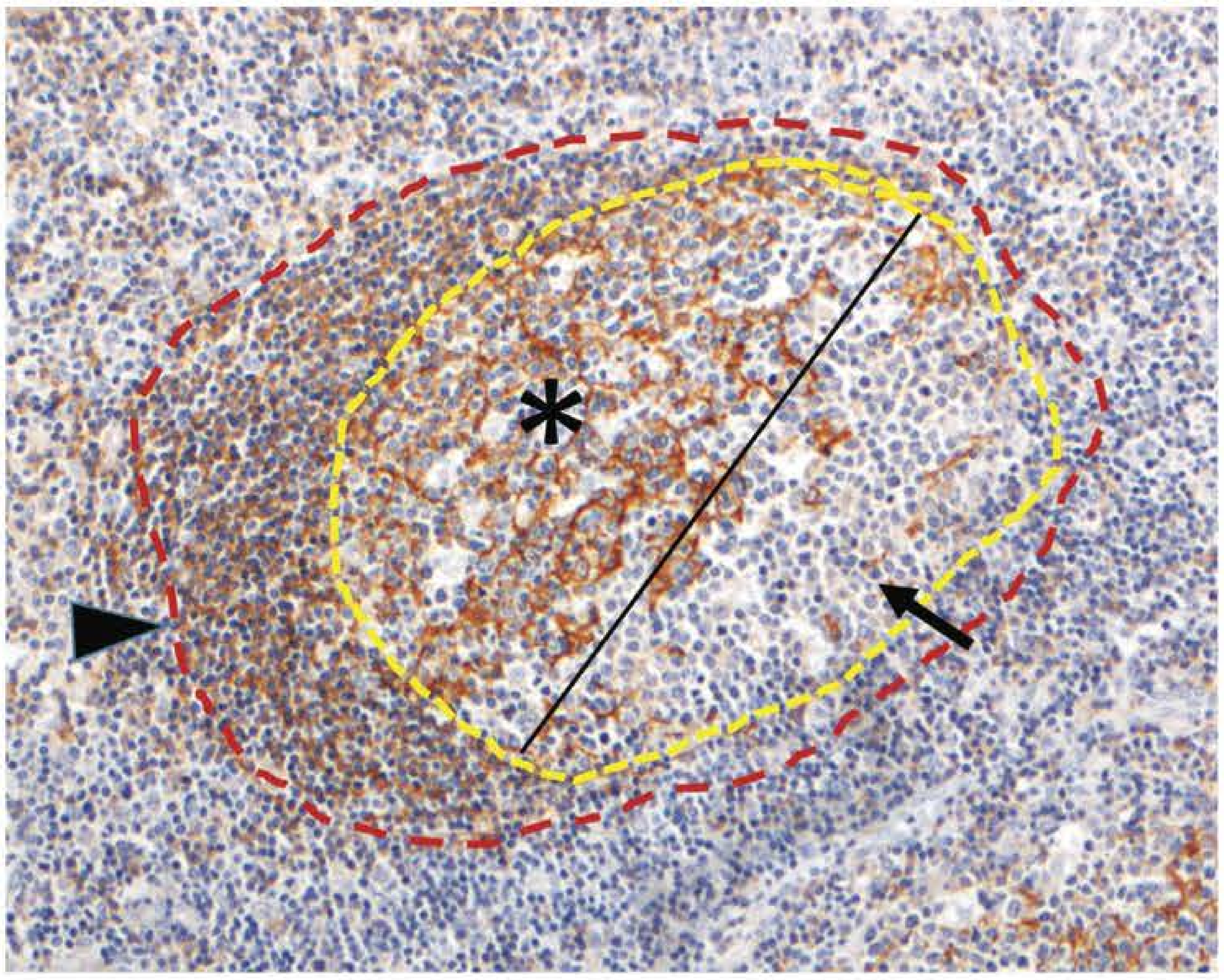


Figura 3-13. Nódulo linfoide secundario
Nódulo linfoide secundario en tonsila palatina (*contorno rojo y punta de flecha*) que muestra la zona del manto (entre las líneas discontinuas roja y amarilla) y el centro germinal (*limitado por línea discontinua amarilla*). El centro germinal tiene dos zonas distintas: la zona clara integrada por centrocitos (*asterisco*) y la zona oscura conformada por centroblastos (*flecha*), células con alta tasa de proliferación y con hipermutaciones somáticas. La línea separa ambas zonas. Obsérvese que la zona clara presenta una red de células dendríticas foliculares CD21+. Estas células juegan un papel importante en la selección positiva de centrocitos, los cuales harán cambio de isotipo y continuarán su diferenciación a célula plasmática y linfocito B de memoria. En los ganglios linfáticos las células plasmáticas abandonan el centro germinal y migran hacia los cordones medulares para formar los focos primarios, secretan anticuerpos hacia los senos medulares y, eventualmente migran a la médula ósea o hacia la lámina propia de mucosas y se colocan de modo subepitelial en las mucosas para la transcitosis de los anticuerpos que secreten.

Citoarquitectura del bazo

La pulpa blanca se localiza hacia el centro del bazo y contra las trabéculas; en esencia, es una colección de linfocitos T y B, DC y macrófagos organizada en lóbulos columnares o esféricos. La pulpa roja, más prominente en la periferia que en el centro del bazo, está constituida por componentes tisulares interpuestos a la pulpa blanca y formados por los senos venosos (un tipo especial de sinusoide venoso de la circulación cerrada del bazo) y los cordones esplénicos de Billroth (cúmulos de células sanguíneas que salen de la circulación en el extremo venoso de los capilares envainados de la circulación abierta). Entre la pulpa blanca y la pulpa roja está la zona marginal, que no se aprecia a simple vista.

La arteria esplénica entra al bazo por el hilio y se ramifica sucesivamente en pequeñas arterias que siguen y son envueltas por las trabéculas de tejido conjuntivo (arterias trabeculares). Las arterias de pequeño calibre salen de las trabéculas y originan las arterias centrales que son ahora cubiertas o envueltas por la PALS (por sus siglas en inglés *PeriArteriolar Lymphoid Sheath*, o vaina linfática periarteriolar), conformada por linfocitos T.

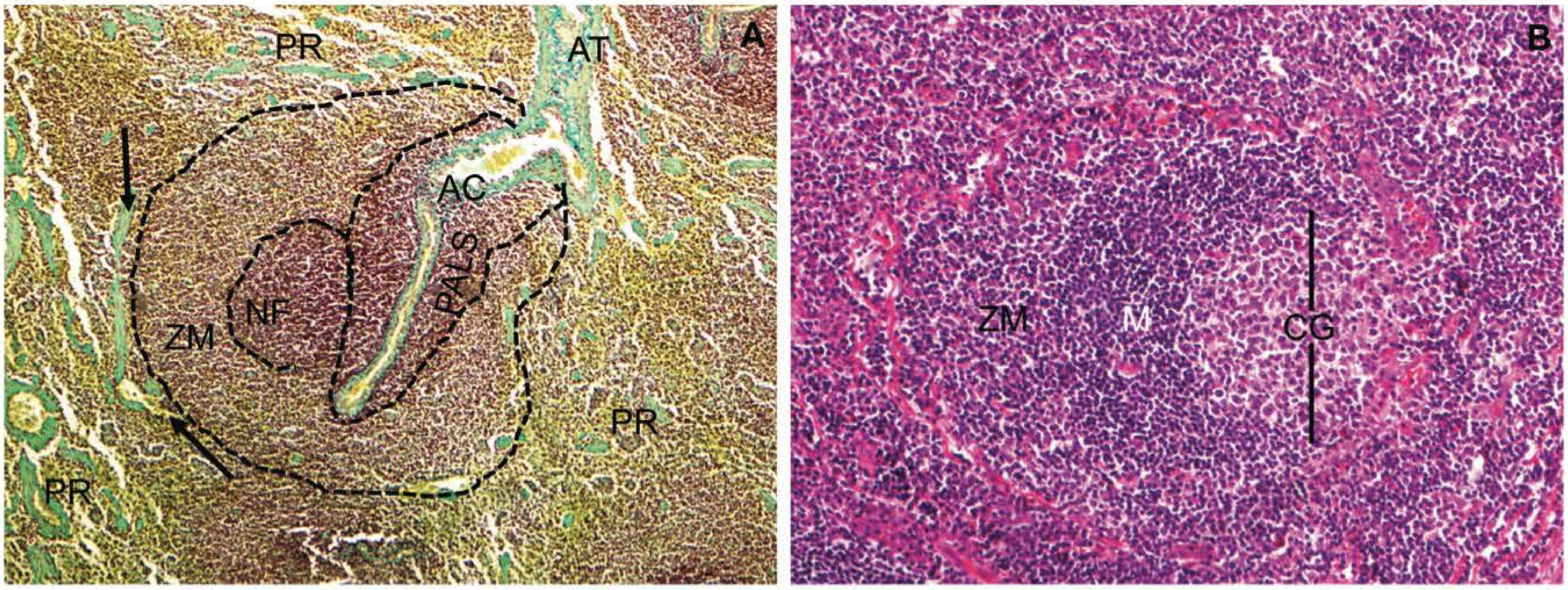
Los linfocitos B forman los folículos primarios o secundarios que resaltan a lo largo de la vaina y la arteria. La arteria central se bifurca en ramas radiales, la mayoría de las cuales llega a la zona marginal y ahí se abren. Otras más largas alcanzan la pulpa roja como arteriolas peniciladas que se bifurcan y conforman capilares terminales envainados o envueltos por macrófagos, que pueden abrirse y vaciarse en la malla reticular vecina a los cordones esplénicos (circulación abierta) o continuarse con los senos esplénicos (circulación cerrada) (Figura 3-14A). A las vainas de macrófagos también se les conoce como elipsoides, pero ya que su forma puede ser variable e irregular se ha sugerido el término vaina periarterial de macrófagos. La composición celular de dicha vaina tiene variaciones según la especie.

Cuando ha habido estimulación antigénica, los folículos linfoides primarios de linfocitos B crean centros germinales y se transforman en folículos secun darios. La PALS y la arteria central se hacen excéntricas. En torno al vaso sanguíneo hay una colección concéntrica muy densa de tejido linfoide, llamada zona del manto, mientras que la colección concéntrica menos densa de tejido linfoide es la zona marginal. Los folículos linfoides son irrigados por arteriolas derivadas de la arteria central (Figura 3-14B). En los folículos linfoides y en otras áreas de la pulpa blanca se originan los vasos linfáticos eferentedel bazo.

Zona marginal

La zona marginal se ubica entre la pulpa blanca y la pulpa roja; en particular alrededor de los folículos

booksmedicos.org



A. método tricrómico de Gallego. **B.** hematoxilina y eosina.

Figura 3-14. Cortes histológicos del bazo
La figura **A** muestra la arquitectura de la pulpa blanca del bazo en torno a una arteria trabecular (AT) que origina una arteria o arteriola central (AC) rodeada por una envoltura concéntrica de tejido linfoide, la vaina linfática periarteriolar (PALS) de linfocitos T y células dendríticas interdigitantes. Se observa un nódulo linfoide (NF) de linfocitos B, aparentemente primario, y de células dendríticas foliculares. Estos NF se distribuyen a intervalos regulares a lo largo de la PALS. Cubriendo al NF y a la PALS, se encuentra la zona marginal, integrada por linfocitos T y B, macrófagos, células NK y células reticulares fibroblásticas. En el corte se observa que el seno marginal (*flechas*) separa la zona marginal (ZM) de la pulpa roja (PR) y de una zona similar a la zona perifolicular del bazo de humano. La PR está formada por arterias o arteriolas peniciladas, capilares envainados por macrófagos, cordones esplénicos, fibras reticulares y células reticulares fibroblásticas, todas las células sanguíneas que salen por los vasos de la circulación abierta y los sinusoides, o senos venosos esplénicos. En la figura **B** se observa la pulpa blanca del bazo con un nódulo linfoide secundario constituido por el centro germinal (CG) y el manto (M). Alrededor se encuentra la ZM que, al igual que en la figura A, se ve limitada con claridad por un seno marginal, por fuera del cual se aprecia tejido linfoide que rodea todas las regiones mencionadas, como lo hace la zona perifolicular en el bazo humano.

linfoides. Se le llama zona perifolicular y no hay seno marginal. En su lugar hay capilares envainados con macrófagos que se abren a espacios sin endotelio, conformados por la red de fibras reticulares y FRC, y ocupados por sangre. Hacia la pulpa blanca hay una red muy densa constituida por FRC y sus fibras de colágena tipo III y IV, dispuestas en torno a la pulpa blanca. Muchas de las FRC emiten prolongaciones hacia el espesor de la zona marginal y son productoras de quimiocinas, como CCL21 en las zonas T dependientes y CXCL13 en las zonas B dependientes.

La superficie externa de la zona marginal se fusiona con los cordones esplénicos. En el espesor de la zona marginal la red de fibras reticulares es muy fina; allí terminan muchas de las ramas radiales de la arteria central, con aperturas dilatadas o en forma de embudo. La zona marginal es el sitio principal de tráfico celular; en esencia es una zona B dependiente, con linfocitos B IgM+ y algunos IgD+, y más al exterior con una población heterogénea de macrófagos. Los linfocitos T y B, los macrófagos y las DC salen de la sangre a la zona marginal e interactúan con la red circunferencial de FRC y fibras reticulares para migrar hacia la PALS. Las demás células sanguíneas que salen de la circulación (eritrocitos, monocitos, granulocitos y plaquetas) atraviesan la zona marginal hacia los cordones esplénicos. Tanto el retículo fibrocelular de la zona marginal como la PALS se van reduciendo hasta desaparecer conforme las arterias que rodean se hacen más finas distalmente. En modelos murinos, muchas de estas FRC expresan α-actina y miosina, moléculas de adhesión-1 tipo adresinas de mucosas (MAdCam-1), moléculas de adhesión-1 a células vasculares (VCAM-1), proteína-1 de adhesión vascular (VAP-1), trombomodulina, citoqueratinas 8 y 18, y molécula Thy-1 del MHC. Es probable que este fenotipo de las FRC explique la presencia de linfocitos T $CD4^+$ en la zona marginal. Así, los folículos linfoides de la pulpa blanca están incluidos o infiltrados por una extensión del área T dependiente hacia la zona marginal, lo que resulta en una imbricación compleja de zonas T y B.

Las diferencias señaladas con anterioridad en la arquitectura de la pulpa blanca y la zona marginal, con ausencia de un seno marginal en el bazo, están asociadas a un arreglo vascular que podría tener implicaciones en la recirculación de células, en la entrada de antígenos y en el contacto de éstos con las células de la pulpa blanca. El diseño estructural y el ambiente molecular de la llamada zona perifolicular (un escenario de la circulación abierta del bazo) parecen ser más favorables para la entrada de antígenos solubles circulantes y la llegada y migración de linfocitos T $CD4^+$ *naïve* hacia las PALS mediada por CCL21.

booksmedicos.org

Pulpa roja

La pulpa roja del bazo está integrada por las arterias o arteriolas peniciladas, los capilares envainados por macrófagos, los cordones esplénicos (constituidos por las fibras reticulares y las FRC), todas las células sanguíneas que salen por los vasos de la circulación abierta y los sinusoides o senos venosos esplénicos.

Los cordones esplénicos funcionan como un lecho de filtración y de resistencia al flujo de la sangre vertida por los vasos terminales de la circulación abierta. Algunos monocitos se adhieren a esta malla y se convierten en macrófagos esplénicos, responsables de la destrucción de eritrocitos senescentes, dañados o defectuosos (esferocitos, drepanocitos, etc.) atrapados por las FRC en una acción concertada para tal efecto. Los cordones esplénicos retienen a las UFC de eritrocitos, granulocitos y plaquetas; por ello, la eritropoyesis puede iniciarse con rapidez en condiciones patológicas.

Los senos venosos esplénicos son espacios venosos abiertos, de 35 a 40 μm de diámetro, largos, revestidos por una capa discontinua de células endoteliales largas y de extremos cónicos paralelos al eje longitudinal del seno. Entre las células endoteliales hay verdaderas rendijas, pero establecen complejos de unión intercelular en sus superficies laterales a intervalos regulares. Las células sanguíneas que salen en la circulación abierta deben cruzar y regresar a la circulación a través de las rendijas intercelulares. Este flujo celular se ve favorecido por la presencia de una membrana basal con grandes y numerosas fenestras poligonales de distribución regular, de manera que la membrana basal está reducida a bandas delgadas de fibras que limitan las fenestras, y se disponen transversal y longitudinalmente alrededor de las células endoteliales. La membrana basal de los senos venosos y el estroma reticular se unen por continuidad con las FRC que están unidas a la superficie externa de los senos esplénicos de modo adventicio. Los senos esplénicos se anastomosan entre sí creando diferentes órdenes de venas esplénicas trabeculares, en una transición histológica abrupta (Figura 3-15). El drenaje venoso del bazo es realizado por las venas esplénicas que originan, junto con la vena mesentérica superior, la vena porta.

Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)

Se calcula que la superficie de las mucosas en el ser humano es de más de 400 m^2, lo que las convierte en los principales sitios de interacción con patógenos y diferentes antígenos. Junto con la piel, las mucosas integran la primera barrera de defensa fisicoquímica, pero también la primera línea de respuesta inmunológica innata y adaptativa una vez que se traspasan dichas barreras.

Una mucosa está conformada por un epitelio y una lámina propia. El tipo de epitelio varía de acuerdo con las características funcionales de la estructura anatómica que reviste y puede formar glándulas. La lámina propia es un tipo de tejido conjuntivo laxo

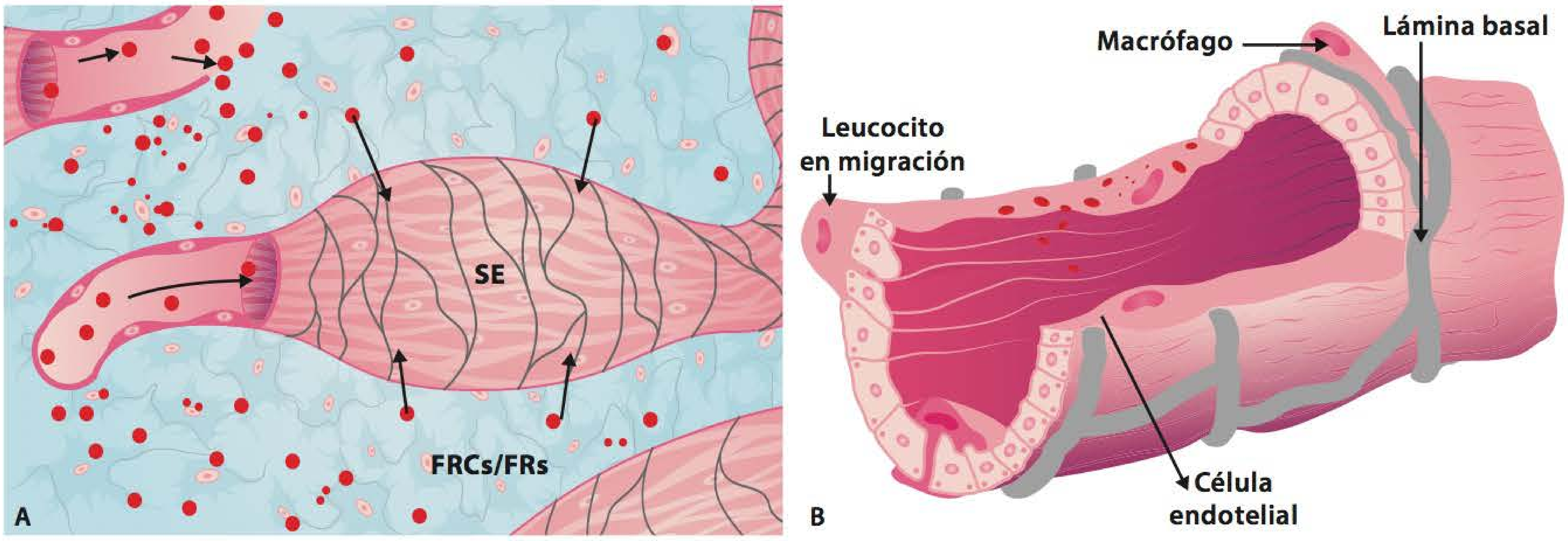


Figura 3-15. Esquemas de los componentes de la pulpa roja del bazo
En la figura A los cordones esplénicos están simplificados y sólo se muestra la red de células reticulares fibroblásticas y fibras reticulares (FRC/FR) y el movimiento de eritrocitos (y así lo harían plaquetas y leucocitos) hacia el interior de los senos o sinusoides esplénicos (SE) en el modelo de circulación abierta (*flechas apuntando hacia el interior de los senos esplénicos*). Los SE tienen forma de barril y están integrados por células endoteliales largas, con espacios intercelulares y una lámina basal discontinua de cólagena tipo III, principalmente, unida a la red de FR de los cordones esplénicos. La figura B muestra un esquema tridimensional de un SE humano en el que destaca la lámina basal fenestrada, la forma alargada de la célula endotelial, el paso de leucocitos y eritrocitos por las cisuras o espacios intercelulares, y la ubicación de los macrófagos esplénicos, que fagocitan eritrocitos senescentes o anormales.

booksmedicos.org

donde se localizan la microcirculación y diversos tipos de leucocitos. En algunas partes de las mucosas, el tejido linfoide forma folículos linfoides solitarios o agregados de folículos linfoides rodeados por tejido linfoide difuso. En realidad, en toda la mucosa pueden posicionarse DC, macrófagos, linfocitos T y B maduros, células NK, linfocitos NKT, linfocitos Tγδ y diversos tipos de granulocitos, entre éstos las células cebadas perivasculares y subepiteliales. Además, hay una red de capilares linfáticos que drenan líquido tisular, DC, linfocitos y plexos nerviosos que influyen en la motilidad de la mucosa, el grado de perfusión vascular y el nivel de secreción glandular o celular.

El tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT) se divide según su localización anatómica en NALT, GALT, BALT y UALT (del inglés *Nasopharynx-*, *Gut-*, *Bronchi-* y *Urogenital-Associated Lymphoid Tissue*, respectivamente), por mencionar varios de los más estudiados. El MALT funciona como un brazo independiente del sistema inmunológico sistémico. En el MALT se montan respuestas inmunológicas de manera distinta y de tipo local, pero que en cierto momento pueden involucrar al resto de los órganos de respuesta inmunológica. Casi todo el MALT carece de vasos linfáticos aferentes; la captación de Ag la realizan las DC (cuyas prolongaciones citoplasmáticas alcanzan la luz de la mucosa) y las células M (del inglés *microfolds*), un tipo especial de célula epitelial, aplanada, de morfología compleja, que transfiere Ag y patógenos desde la luz hacia el compartimiento subepitelial que ella misma forma, hasta donde se ubican linfocitos T y B y DC. Las células efectoras que se generan pueden entrar a los vasos linfáticos eferentes o a la circulación, pero vuelven a ubicarse en el sitio en el que se indujo la respuesta inmunológica de la mucosa y ejercen sus funciones efectoras. Cuando las DC del MALT que captan y procesan Ag migran por los vasos linfáticos eferentes hacia los ganglios linfáticos regionales, se incrementa el número de linfocitos T y B activados, y la respuesta inmunológica se magnifica y se hace sistémica.

Desde el punto de vista inmunohistológico se distinguen dos tipos de mucosa: las mucosas tipo I (como las del intestino y del pulmón, que poseen un epitelio cilíndrico simple) y las mucosas tipo II (entre éstas las de la boca, vagina, esófago y el vestíbulo nasal, que son sitios de mayor roce y desarrollan epitelios planos estratificados). En ambos tipos de mucosa puede haber células caliciformes productoras de moco y glándulas con adenómeros mucosos, serosos y mixtos. La mezcla de todas estas secreciones constituye el moco, compuesto de agua, iones y mucinas específicas de mucosas. Las mucinas tienen dominios de reconocimiento de carbohidratos y, al contacto con el agua, forman un gel que atrapa Ag y patógenos. Éste, aunado a la actividad ciliar, integra un sistema mucociliar de depuración. El moco y los movimientos peristálticos del tubo digestivo componen un sistema similar de defensa inespecífico, pero muy eficiente. Asimismo, el moco contiene anticuerpos que incrementan la depuración antigénica, pero también neutralizan y opsonizan patógenos y Ag para que sean fagocitados por los leucocitos que transmigraron el epitelio y se mueven sobre la superficie apical. Otras moléculas presentes en el moco son productos antimicrobianos como la lisozima (que rompe las paredes celulares de las bacterias) y la lactoferrina (que adsorbe el hierro que las bacterias usan para su crecimiento y para mantener la estructura de su pared celular).

Regionalización anatomofuncional del MALT

Para su estudio, se propusieron los conceptos sitios inductivos y sitios efectores del MALT. Los sitios inductivos son áreas específicas de las mucosas donde un Ag induce el inicio de una respuesta adaptativa primaria, y los sitios efectores son áreas de las mucosas a las que migran los linfocitos efectores. Los sitios inductivos del GALT son las placas de Peyer, el apéndice cecal y los folículos solitarios difusos, distribuidos a lo largo de la lámina propia del intestino, inmediatamente por debajo del epitelio. En el BALT (*Bronchi Associated Lymphoid Tissue*, o tejido linfoide asociado a los bronquios) el sitio inductivo principal es el epitelio traqueobronquial (llamado *respiratorio*), mientras que en el NALT (del inglés *Nasopharynx Associated Lymphoid Tissue*, o tejido linfoide asociado a la nariz) son las tonsilas palatinas, nasofaríngea (adenoides), tubarias y lingual. Por otro lado, los sitios efectores más importantes de las mucosas son las glándulas salivales y las lagrimales, ya que su secreción (saliva y lágrimas) es protectora por la composición heterogénea de moléculas antimicrobianas y por la presencia de anticuerpos. El hígado es un sitio efector del GALT, ya que transfiere IgA hacia la bilis, y la distribuye por la luz intestinal desde el duodeno, donde desemboca el colédoco. Asimismo, las glándulas mamarias lactantes cumplen con el criterio de sitio efector.

En los tractos respiratorio y digestivo se han identificado sitios inductivos en respuesta a infección o daño tisular crónicos. Este tipo de MALT inducido se desarrolla de modo similar al del tejido linfoide terciario, el cual, a su vez, lo hace siguiendo las estrategias celulares y moleculares que dan forma a los órganos linfoides secundarios. En los sitios de inflamación, los linfocitos Th17 y las células inductoras

booksmedicos.org

del tejido linfoide (células LTi, del linaje CD4+) son productoras de IL-17 y de linfotoxina (LT), ambas promotoras de la neoformación de los vasos linfáticos y los folículos linfoides al reclutar DC y linfocitos T y B para, en conjunto, integrar un sitio inducido de MALT o un órgano linfoide terciario. La inducción de folículos linfoides ectópicos puede generar daño, pues mantiene el proceso inflamatorio de manera crónica.

La interacción entre los sitios inductivos y los sitios efectores es de gran relevancia biológica. El concepto *sistema inmunológico común de mucosas* expresa el funcionamiento conjunto de estos sitios de diferentes mucosas. Cuando los linfocitos T y B son activados en un sitio inductivo, pueden migrar por la linfa o por la sangre a varios sitios efectores donde completan su diferenciación hacia linfocitos Th efectores, Tc y células plasmáticas. Así, un sitio inductivo puede surtir de células efectoras a sitios efectores de la misma mucosa o de distinto tipo. Algunos antígenos que interactúan con las placas de Peyer inducen la generación de anticuerpos no sólo en la mucosa intestinal, sino también en la mucosa urogenital, e incluso en las glándulas mamarias.

Tejido linfoide asociado al tubo digestivo (GALT)

La mucosa del GALT la integran un epitelio cilíndrico simple de enterocitos con microvellosidades (las células más numerosas del epitelio), células caliciformes, células enteroendocrinas, linfocitos intraepiteliales, células de Paneth y células indiferenciadas. La otra capa de la mucosa es la lámina propia, una capa de tejido conjuntivo laxo que presenta pliegues o invaginaciones y proyecciones digitiformes hacia la luz intestinal. Al conjunto del epitelio intestinal y las invaginaciones se le llama criptas o glándulas intestinales, mientras que el conjunto del epitelio y las proyecciones se denomina vellosidades intestinales (Figura 3-16). La excepción de este diseño de la mucosa intestinal es la región de los cúmulos de tejido linfoide; allí no hay criptas ni vellosidades, sino una superficie convexa compuesta por numerosos folículos intestinales, las regiones interfoliculares y el domo de cada folículo linfoide cercano a las células M del epitelio. Todas las estructuras anteriores están cubiertas por el FAE (del inglés *Follicle-Associated Epithelium*, o epitelio asociado al folículo), un epitelio intestinal modificado, con células M y pocas células caliciformes (Figura 3-17).

La superficie epitelial apical está protegida por una capa de moco y otra de organismos comensales (microbiota). Ambas generan la resistencia a la colonización por patógenos. En términos reales, para que un patógeno infecte las células del epitelio intestinal (y de otros epitelios, como el *respiratorio*) y pueda invadir la lámina propia, debe contender y sobrevivir al moco subyacente y a la microbiota. De lograrlo, el patógeno se enfrenta a las microvellosidades que tienen glucocálix de los enterocitos. El glucocálix está compuesto por oligosacáridos unidos

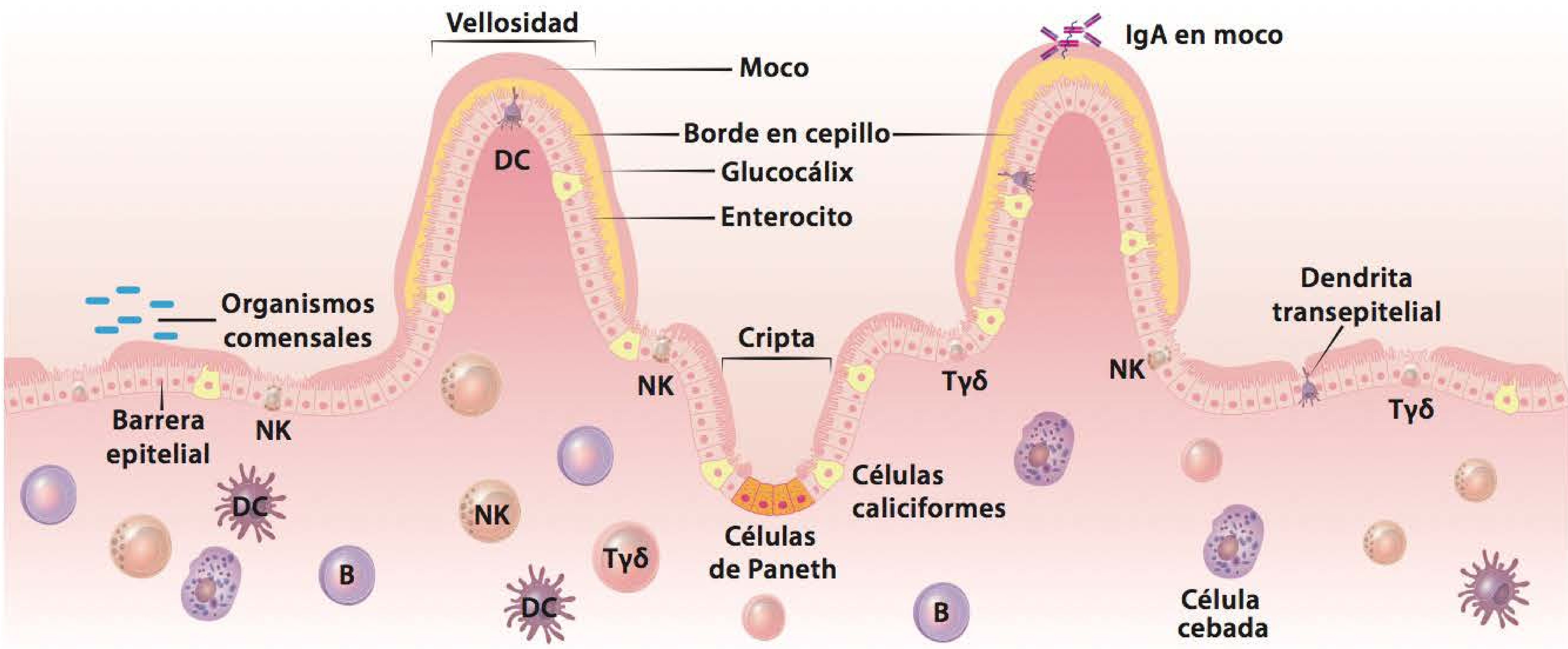


Figura 3-16. Células del epitelio y la lámina propia del intestino
La figura muestra una representación muy esquemática de las células presentes en el epitelio y la lámina propia del intestino que contribuyen a que la mucosa intestinal sea un sitio inductivo y un sitio efector de la respuesta inmunológica. Nótese la cubierta del moco producido por las células caliciformes, la presencia de glucocálix en borde en cepillo de los enterocitos y las células dendríticas de la lámina propia, que hacen muestreo del moco adluminal mediante prolongaciones citoplasmáticas que emiten entre los enterocitos.

booksmedicos.org

covalentemente a glucoproteínas y glucolípidos, tiene carga neta negativa con la que repele varios tipos de patógenos, y algunas de las proteínas asociadas tienen actividad hidrolítica diversa. Además de ser digestivos y absortivos, los enterocitos expresan TLR, NLR y RLR, (receptores tipo Toll, receptores tipo NOD y receptores tipo RIG-1, respectivamente), con los que la microbiota puede interactuar, y los PAMP/DAMP, estresadas y muertas. La unión de PRR con sus ligandos determina qué tipo de citocinas secretará el enterocito.

La presencia de linfocitos Tγδ, células NK y linfocitos T NK intraepiteliales, dispersos entre los enterocitos, ayuda a conformar la primera línea de defensa inmunológica innata (véase antes la Figura 3-16). Los linfocitos Tγδ producen péptidos antimicrobianos, como defensinas y catelicidinas.

Lámina propia

El tejido conjuntivo laxo que forma la lámina propia es el microambiente de numerosos macrófagos, neutrófilos, abundantes linfocitos Tαβ de memoria ($CD4^+$ y $CD8^+$), linfocitos B de memoria y linfocitos efectores Th17. Hay un número menor de linfocitos NKT, células cebadas y DC inmaduras, muy pocos linfocitos Tγδ y casi no hay células NK (véase la Figura 3-17). La lámina propia también contiene células plasmáticas, la mayoría secretoras de IgA en una cantidad superior al de todas las células plasmáticas contenidas en los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea. Casi todos los linfocitos están distribuidos de modo difuso en la lámina propia, mientras que otros conforman folículos linfoides. En general, los folículos son zonas de linfocitos B, mientras que las células distribuidas interfolicularmente y de manera difusa son de la progenie T. La lámina propia intestinal de un niño sano contiene alrededor de 15 mil folículos linfoides. Los grupos de folículos linfoides pueden ser pequeños, pero una placa de Peyer y el apéndice tienen de 30 a 40 folículos, entre primarios y secundarios.

Epitelio asociado al folículo

Las agrupaciones de folículos linfoides están cubiertas por el FAE (véase la Figura 3-17). De 80 a 90% de las células del FAE son enterocitos; el porcentaje restante lo representan las células M, carentes de glucocálix y microvellosidades. Estas células reciben ese nombre por sus pequeños micropliegues adluminales y por su forma irregular o membranosa. La especialidad de las células M es internalizar Ag por endocitosis mediada por clatrina, macropinocitosis y fagocitosis (expresa FcαR y fagocita microorganismos opsonizados con IgA). También expresa la glucoproteína-2, la cual une FimH, un componente del *pili* de algunas bacterias.

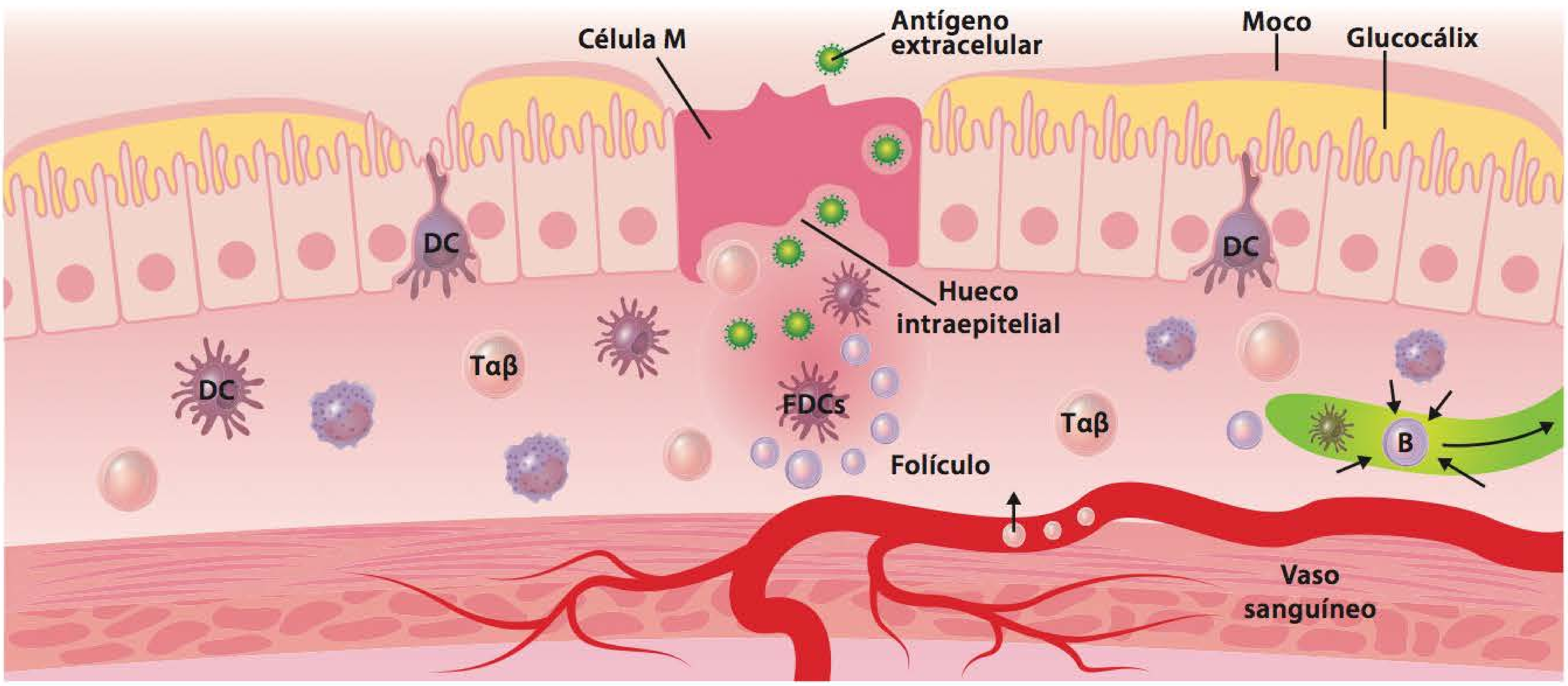


Figura 3-17. Epitelio asociado a los folículos linfoides de las placas de Peyer
La figura muestra una representación esquemática del epitelio asociado a los folículos (FAE) linfoides de las placas de Peyer con la presencia de las células M (izquierda), cuya superficie adluminal capta antígenos externos y los transfiere por endocitosis hacia la superficie adluminal de la membrana basolateral compleja. Allí son captados por las células dendríticas y macrófagos de la región del domo, y por las células dendríticas foliculares de los nódulos linfoides (derecha). Los linfocitos T y B *naïve* (que llegan al tejido linfoide asociado a las mucosas por transmigración en las vénulas de endotelio alto, HEV) pueden ser activados por las células presentadoras de antígenos ya mencionadas. A través de los vasos linfáticos eferentes (en las placas de Peyer no hay vasos linfáticos aferentes), los linfocitos B (y T) activados y las células plasmáticas pueden migrar de este sitio inductivo hacia las mucosas con sitios efectores. Las células plasmáticas se ubicarán subepitelialmente y los anticuerpos secretados, en especial IgA secretora, serán transferidos hacia la superficie adluminal por las células epiteliales de la mucosa correspondiente.

booksmedicos.org

Después de captarlos, la células M hacen transcitosis de antígenos y de patógenos hacia una invaginación o bolsa basolateral profunda e irregular que limita el domo (una región subepitelial donde hay DC y macrófagos que captan dichos antígenos y los presentan a los linfocitos Tαβ $CD4^+$ y $CD8^+$, linfocitos B en reposo y subpoblaciones de linfocitos Treg). En el MALT no hay vasos linfáticos aferentes. La invaginación de las células M sobre el domo sería el sitio aferente para la llegada de antígenos a las DC y macrófagos.

En el GALT existe una población de DC que expresan CX3CR1, cuyo ligando es la fractalcina CX3CL1, localizada en las vellosidades, el FAE y la región del domo. Un rasgo distintivo de estas DC es que poseen dendritas transepiteliales que alcanzan la superficie apical del epitelio y la luz intestinal y pueden captar Ag. En estado estable, las DC del GALT son tolerogénicas para los linfocitos T *naïve*; sin embargo, en un proceso inflamatorio por patógenos o por lesión, las DC expresan PRR que unen PAMP o DAMP, maduran y presentan Ag a los linfocitos T de la mucosa, activándolos. Las DC CCR6+ del domo que maduran luego de haber captado antígenos, pueden migrar a través de los vasos linfáticos eferentes y presentarlos a los linfocitos T de los ganglios linfáticos mesentéricos, para así activarlos y montar una respuesta sistémica.

NALT y BALT

En los humanos, el NALT está formado por las tonsilas palatinas, nasofaríngeas, tubarias y lingual, las glándulas mucosas y el epitelio de revestimiento de la vía aérea superior. El BALT comprende las glándulas submucosas traqueales y bronquiales, el epitelio respiratorio (cilíndrico seudoestratificado ciliado, con células caliciformes, células basales, células enteroendocrinas, LC y linfocitos intraepiteliales), el epitelio bronquiolar, los nódulos linfoides y el tejido linfoide difuso subyacente a estos epitelios. Después de infecciones experimentales con bacterias y hongos, esos grupos celulares proliferan y llegan a constituir verdaderos folículos linfoides secundarios. Es por ello que algunos autores refieren a este sitio como un área inducible y efectora del BALT.

Las vibrisas del vestíbulo nasal, la eficiencia del sistema mucociliar y los reflejos de la tos y del estornudo son mecanismos innatos de defensa no inducidos, que cumplen una función relevante en la depuración de partículas antigénicas y de patógenos presentes en el aire inspirado. La relevancia del sistema mucociliar como parte de las defensa innatas queda de manifiesto en pacientes con síndrome del cilio inmóvil y fibrosis quística, los cuales cursan con infecciones graves de la vía aérea por modificaciones en la calidad del moco y falta de movilidad de la capa glucoproteica que atrapa patógenos y antígenos para luego deglutirlos. En este sentido, no sólo las glándulas seromucosas sino también las células caliciformes forman parte del NALT. El moco que cubre la superficie apical epitelial del NALT contiene IgA, lactoferrina, lisozima, péptidos antimicrobianos y una microbiota similar en cantidad a la del intestino. El BALT presenta mecanismos de protección similares a los del NALT. Un punto en común en ambos es la transmigración epitelial hacia la luz de la vía aérea de numerosos leucocitos, en su mayoría neutrófilos, sobre todo en procesos infecciosos agudos.

El epitelio respiratorio de bronquios y el bronquiolar son una fuente importante de IL-5, IL-6, IL-10 y TGFβ, mismas que promueven la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas con producción de IgA. Las células de Clara del epitelio bronquiolar y los neumocitos tipo II del alvéolo secretan las proteínas surfactantes A y D (pertenecientes a la familia de las colectinas, integrada por proteínas con actividad de lectina a través de dominios de reconocimiento de carbohidratos). La unión de estas colectinas a PAMP de bacterias, virus y hongos provoca aglutinación de los patógenos y su fagocitosis por neutrófilos y macrófagos del moco supraepitelial. Curiosamente, la fagocitosis de la proteína surfactante D no induce la secreción de citocinas inflamatorias.

Tonsilas: sitios inductivos y efectores del NALT

La regionalización del tejido linfoide de las tonsilas es similar a la de los ganglios linfáticos: se identifican folículos primarios y secundarios con predominancia de linfocitos B y FDC, y tejido linfoide interfolicular formado por linfocitos Tαβ y DC presentadoras de Ag. Sin embargo, el epitelio suprayacente es el rasgo histológico que identifica cada una de las tonsilas del anillo de Waldeyer. En las tonsilas palatinas es un epitelio plano estratificado sin estrato córneo, intensamente infiltrado por células linfoides (por lo que es llamado linfoepitelio), el cual forma invaginaciones profundas o criptas (Figura 3-18). En este epitelio no se han identificado células M o deben ser muy escasas. El epitelio de la tonsila nasofaríngea o adenoides es el típico epitelio respiratorio. No está tan infiltrado como el linfoepitelio ni forma criptas. La presencia de gran número de células plasmáticas que secretan IgG, IgA e IgM define las tonsilas como sitios efectores del NALT.

Los sitios inductivos del BALT (Figura 3-19) son más semejantes al GALT que los del NALT, incluida la presencia de células M en el FAE que cubre los

booksmedicos.org

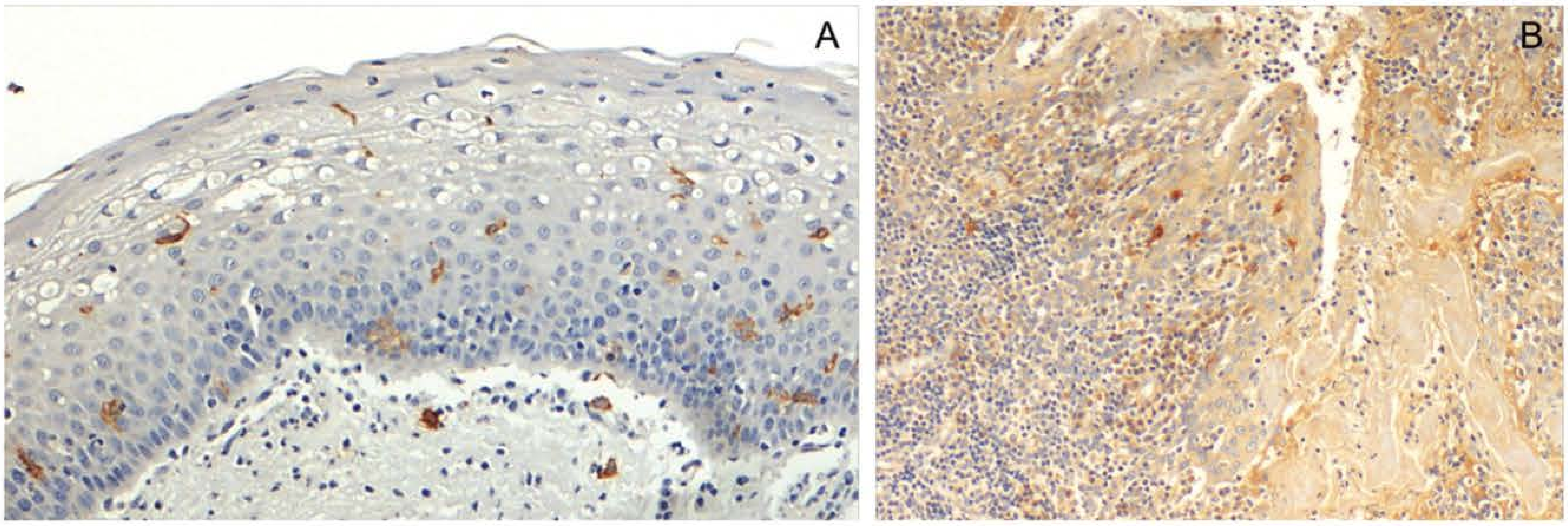


Figura 3-18. Epitelio plano estratificado sin estrato córneo de la tonsila palatina
(A) que no muestra infiltración linfoide como para llamarlo linfoepitelio, pero sí contiene células de Langerhans distribuidas desde la lámina propia hasta el estrato superior del epitelio. Este epitelio forma invaginaciones llamadas criptas (B) en las que con frecuencia no se identifican el epitelio y las células de Langerhans debido a la infiltración masiva de células linfoides y granulocitos que transmigran hasta la luz.
Inmunohistoquímica enzimática para CD1a.

folículos linfoides de la mucosa traqueobronquial. Por esto existen dos maneras de que los Ag alcancen el tejido linfoide, en las regiones del BALT y del NALT en donde hay células M, éstas realizan transcitosis de antígenos de manera similar a las células M del GALT; mientras que en las áreas del NALT donde no las hay, la captación de Ag las realizan las DC, que emiten prolongaciones citoplasmáticas que llegan hasta la superficie luminal del epitelio. Después de captar antígenos inhalados, las DC retraen dichas prolongaciones y maduran en la lámina propia para inducir una respuesta inmunológica local. También pueden migrar a los ganglios linfáticos cervicales para iniciar una respuesta inmunológica sistémica.

Respuesta innata y adaptativa en el MALT

Los enterocitos absortivos expresan varios PRR para la interacción con los PAMP de la microbiota y de organismos patógenos. La unión de los TLR2 de los enterocitos con componentes de la microbiota comensal induce la secreción de TGFβ y de TSLP, que promueven la actividad tolerogénica de las DC del intestino, y éstas inducen la diferenciación de linfocitos Treg secretores de IL-10. Por su parte, TSLP ejerce una acción inhibitoria de la producción de IL-12 por las DC maduras. En conjunto, este tipo de respuestas inmunológicas crea un ambiente antiinflamatorio que ayuda a mantener la tolerancia oral y la integridad estructural



Figura 3-19. Corte histológico del tejido linfoide asociado a bronquiolos en el pulmón humano
A la izquierda se observa un bronquiolo preterminal y una arteria rodeados de alvéolos pulmonares. Obsérvese que entre ambas estructuras hay una mayor densidad de células (*flechas*) que pueden forman nódulos linfoides pequeños (*flechas*, *centro*) o cúmulos linfoides de mayor tamaño en contacto directo con el epitelio bronquiolar (*derecha*, *flecha*). Tinción, método tricrómico de Masson.

booksmedicos.org

de la mucosa intestinal. Mantener la homeostasis intestinal requiere la participación de TLR5, TLR9 y NOD2. El TLR5 reconoce flagelina de bacterias comensales y patógenas. En estado estable, la unión con la microbiota provoca señales antiapoptóticas en los enterocitos, lo que eleva su sobrevida. Las células de Paneth (ubicadas en el fondo de las glándulas intestinales y llenas de gránulos citoplasmáticos ricos en defensinas y TNF) expresan TLR9 basolateralmente. La unión del TLR9 con CpG de la microbiota aminora respuestas inflamatorias incipientes y disminuye la posibilidad de que las células de Paneth liberen su repertorio de péptidos antimicrobianos, cuya producción es influida por NOD2. Esta proteína parece ser importante en el desarrollo normal de las placas de Peyer y del número normal de células M.

La conformación de una microbiota establece un balance entre la tolerancia oral y la capacidad de respuesta inmunológica efectiva de las mucosas. La interacción de las células del hospedero con la microbiota del MALT es muy importante para conservar la integridad estructural de la mucosa, ya sea de modo directo o al abatir las respuestas proinflamatorias locales. En las vías respiratorias, la alteración de la microbiota o el daño epitelial puede desencadenar hipersensibilidad alérgica o asma. En el intestino, la alteración cuantitativa y cualitativa de la microbiota subyace al desarrollo y mantenimiento de enfermedades inflamatorias crónicas y quizá también de fenómenos de hipersensibilidad por pérdida de la tolerancia. En relación con esto, los enterocitos de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal muestran una expresión baja de TSLP.

Los enterocitos se activan y secretan citocinas proinflamatorias y quimiocinas cuando sus PRR son ligados a los PAMP o DAMP. Las células de Paneth secretan y liberan defensinas y lactoferrina cuando su TLR9 y NOD2 se unen a los PAMP/DAMP. La reactividad de enterocitos y células de Paneth es eficiente para destruir bacterias y virus. La inflamación desencadenada y la activación de otras células reclutan neutrófilos y células cebadas, activan linfocitos Tαβ, Tγδ, NKT y células NK que secretan más citocinas. Los neutrófilos capturan bacterias con sus NET y producen IL-18; las DC liberan IL-12 y juntas estimulan la producción de IFNγ, que activa aún más a las DC y a los macrófagos, lo que incrementa el ambiente de citocinas inflamatorias. En el BALT, la respuesta inmunológica innata inducida por procesos infecciosos puede desencadenar eventos similares a los mencionados antes para el GALT. Sin embargo, el incremento de neutrófilos reclutados en el sitio de infección y la liberación concomitante de IL-18 pueden conducir a lesión pulmonar aguda o al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. La formación de las NET y la destrucción de las bacterias capturadas llegan a acentuar los efectos patogénicos sobre el parénquima pulmonar.

En las mucosas la respuesta inmunológica depende principalmente de la IgA, cuya acción protectora no induce inflamación intensa debido a que no activa complemento. La presencia de IgA en el moco incrementa la eficiencia de éste en la neutralización y la eliminación de patógenos y antígenos, lo que impide que puedan establecer contacto con la superficie luminal de las células. La IgA reconoce moléculas de adhesión de los patógenos, con una reactividad cruzada para un amplio rango de retos antigénicos. La alta resistencia a proteasas derivadas del patógeno y del hospedero hace de la IgA la respuesta de las defensas en las mucosas. La producción constitutiva de IgA por las células plasmáticas de la mucosa intestinal es inducida por la microbiota, la cual promueve la activación de linfocitos B dentro de una relación homeostática. En el intestino de un adulto se producen al día de 1 a 2 de IgA, cantidad muy superior a la de cualquier otro isotipo.

Los enterocitos secretan y liberan BAFF, APRIL e IL-10 después de que su TLR2 es ocupado por bacterias comensales. Dichas citocinas promueven que casi todos los linfocitos B activados de la lámina propia hagan el cambio de isotipo y produzcan IgA. Esta acción fundamental en la inmunidad de las mucosas la complementan las citocinas ya mencionadas que producen las DC por acción de TSLP secretada por los enterocitos. Además, las DC expresan la enzima que convierte la vitamina A en ácido retinoico luego de que su TLR5 es ocupado por la flagelina bacteriana. El ácido retinoico promueve la diferenciación hacia células plasmáticas productoras de IgA.

Captación de Ag, activación de linfocitos B y secreción de IgA en sitios efectores

Cuando las DC residentes en el domo de los folículos linfoides de las placas de Peyer captan Ag, secretan IL-10 que induce a los linfocitos Th0 a diferenciarse en tres subpoblaciones celulares: linfocitos Tfh, activadores de linfocitos B y secretores de IL-21; linfocitos Treg secretores de TGFβ e IL-10, y linfocitos Th2 efectores secretores de IL-4, IL-5 e IL-10. Este ambiente de citocinas tiene dos efectos: la abrogación de respuestas Th1 y de la producción de IFNγ, y la activación mediada por antígeno de linfocitos B para cambio de isotipo a IgA en los folículos linfoides. El TGFβ e IL-21 promoverán la migración de los linfocitos B hacia la circulación sanguínea y linfática, al orientarlos hacia sitios efectores de la mucosa donde

booksmedicos.org

se extravasarán por medio de las HEV, para colocarse cerca de la superficie basolateral de los enterocitos y los adenómeros. Aquí, los linfocitos B se diferencian terminalmente a células plasmáticas productoras de IgA dimérica, la cual (al interaccionar con el receptor de inmunoglobulina polimérica (pIgR) de las células epiteliales del sitio efector y por transcitosis) será exocitada en la superficie apical del epitelio y se liberará del pIgR. Los seres humanos producen IgA1 e IgA2. La primera es secretada en respuestas humorales sistémicas y de mucosas, mientras que IgA2 es más característica de las respuestas mucosas y es la más resistente a la actividad de las proteasas.

La respuesta adaptativa de las mucosas también puede estar mediada por IgG. En este caso, la activación concomitante del complemento hará que la respuesta inflamatoria de la mucosa sea más eficiente e intensa, con daño tisular colateral. La participación de IgD en las mucosas no es común, pero es un anticuerpo que se encuentra en la saliva y en la secreción de glándulas de las mucosas del NALT y del BALT, y se une a microbios comensales en condiciones normales. Cuando se une a patógenos invasivos puede activar basófilos con la consecuente producción de citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos Este microambiente promueve en los linfocitos B el cambio de isotipo a IgG, lo que magnifica la respuesta inflamatoria local y el daño potencial a la mucosa.

Las respuestas Th1 y Th17 son necesarias para contender con mayor eficiencia contra microorganismos más patogénicos. En las placas de Peyer, las DC de la zona internodular que han captado antígeno secretan IL-12 y promueven la diferenciación de los linfocitos T locales y de los ganglios linfáticos regionales hacia linfocitos Th1. Es decir, las DC activan respuestas locales y sistémicas Th1. Por su lado, los linfocitos Th17, numerosos en la lámina propia intestinal por inducción de la microbiota, han demostrado ser esenciales en las respuestas de defensa contra bacterias y hongos, mediante la secreción de IL-17 e IL-21, las cuales estimulan la liberación de citocinas inflamatorias por parte de las células epiteliales intestinales. Algo similar ocurre en el NALT y en el BALT, donde las células responsables de secretar IL-17 son los linfocitos Th17 y Tγδ, estimulados por la IL-23 producida por las DC locales. La modulación de la actividad de IL-17 es importante, ya que su respuesta descontrolada está asociada con colitis. Al parecer, ciertos elementos de la microbiota inducen a las células del epitelio intestinal a secretar IL-25, citocina que inhibe la producción de IL-23 y, con ello, la proliferación de linfocitos Th17. Las DC de la zona internodular también pueden inducir la diferenciación de los linfocitos T locales hacia CTL, los cuales pueden migrar a numerosos sitios efectores.

MALT del sistema urogenital, del oído y del ojo

La mucosa vaginal y la cara interna del prepucio por lo general carecen de nódulos linfoides organizados de manera similar a un MALT. Ambas son mucosas con DC y macrófagos intraepiteliales, pero sin células M. Estas características indican que la presencia de antígenos sólo podría provocar una respuesta local muy débil y no habría respuesta sistémica. Sin embargo, la presencia de IgA en los recesos vaginales sugiere que éstos son sitios efectores de respuestas inmunológicas inducidas en otras mucosas.

El diseño de la mucosa genital en el sexo femenino está más orientado a facilitar la reproducción que a montar respuestas inmunológicas contra el depósito de espermatozoides. Los cambios cíclicos hormonales afectan la microbiota de *Lactobacillus*, lo que genera un microambiente más hostil para muchos patógenos; esto explica, en parte, la falta relativa de sitios inductivos de respuestas inmunológicas de defensa en la mucosa vaginal. Por el contrario, la mucosa de la uretra peniana contiene DC intraepiteliales que pueden migrar a los ganglios linfáticos inguinales profundos; en la lámina propia hay macrófagos y numerosos linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ de memoria, con abundantes células plasmáticas productoras de IgM, IgA e IgG. En concordancia con esta característica, las células epiteliales expresan basolateralmente pIgR para la transcitosis de IgA hacia la superficie adluminal del epitelio. Así, la secreción uretral que cubre al epitelio uretral tiene concentraciones altas de IgA e IgM. En consecuencia, la mucosa de la uretra peniana tiene sitios inducibles y efectores de la respuesta inmunológica.

Por su parte, el conducto auditivo externo (CAE) está revestido por piel delgada. Las tres quintas partes externas del conducto pueden tener pelos terminawles gruesos, más desarrollados en los hombres, asociados a las glándulas sebáceas. También hay glándulas ceruminosas (sudoríparas apocrinas). El cerumen resulta de la mezcla de las secreciones de ambos tipos glandulares. En la parte más interna del conducto casi no hay pelos ni glándulas. La membrana timpánica separa al CAE del oído medio. En la superficie externa del tímpano hay piel delgada, cuyo epitelio es plano y estratificado sin estrato córneo. La superficie interna la conforman una mucosa con epitelio plano simple y una lámina propia muy delgada. El oído medio o caja timpánica se comunica con la nasofaringe mediante la tuba auditiva, cuya apertura nasofaríngea puede

booksmedicos.org

contener una tonsila formada por nódulos linfoides cubiertos con un epitelio respiratorio con células M. Este tipo de epitelio reviste la tuba en toda su extensión, pero el número de células caliciformes disminuye o desaparece cerca de la unión con el oído medio. Por su relevancia clínica, el oído medio y la tuba auditiva podrían considerarse una unidad anatomofuncional de mucosa con regiones inducibles (la tonsila tubaria y el epitelio respiratorio) y sitios efectores (el oído medio). En condiciones normales, el sistema mucociliar mantiene estéril al oído medio; sin embargo, cuando ocurre una infección, la cavidad timpánica se convierte en un sitio efector de MALT, con producción local de IgA y otros isotipos de inmunoglobulinas, con IL-1, IL-6 y TNF en el exudado inflamatorio.

El tejido linfoide asociado al ojo será descrito en el capítulo 31, Inmunología ocular. No obstante, es conveniente mencionar que la superficie externa del ojo (representada por el epitelio corneal, la conjuntiva bulbar y palpebral y el aparato lagrimal) constituyen una unidad funcional. La presencia de abundantes linfocitos, macrófagos y células cebadas en la lámina propia de la conjuntiva, cubierta por un epitelio cilíndrico estratificado con células caliciformes y LC intraepiteliales, define a la conjuntiva bulbar y palpebral como un tejido linfoide inducible asociado a conjuntiva o CALT (del inglés *Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue*). Los adenómeros y los conductos excretores de la glándula lagrimal están rodeados de tejido conjuntivo que contiene numerosos linfocitos y células plasmáticas secretoras de IgA, la cual será incorporada a la secreción lagrimal para completar la colección de moléculas con actividad antimicrobiana producidas por la misma glándula (Figura 3-20).

Sistema inmunológico de mucosas común (SIMC)

La relación funcional entre los sitios inducibles de respuestas inmunológicas en un tipo de mucosa y los sitios efectores de esas respuestas en varias mucosas diferentes es el fundamento conceptual del sistema inmunológico de mucosas común o SIMC. La migración de linfocitos T y B de un sitio inducible a un sitio efector está determinada por un conjunto de receptores compartidos para el *homing* a mucosas, entendido éste como la orientación de retorno hacia el origen o para el asentamiento celular en sitios específicos. Estos receptores son distintos de los que gobiernan la recirculación de linfocitos T y B activados en los ganglios linfáticos, ya que los linfocitos T y B activados en mucosas se unen a proteínas adresinas expresadas en los sitios efectores de las mucosas. Un linfocito B de mucosa que expresa la integrina α4β7 y que recircula ignorará sitios no mucosos de inflamación, pero será orientado a establecerse en el sitio efector de una mucosa donde las células endoteliales expresen la adresina MadCAM-1. Los linfocitos T de mucosas que expresan la integrina α4β7 y el receptor de quimiocinas CCR9 son orientados en específico a interactuar con DC de sitios inductivos. La CCR9 interacciona con la CCL25, secretada por las células epiteliales de sitios efectores de mucosas, lo que favorece el *homing* hacia la mucosa.

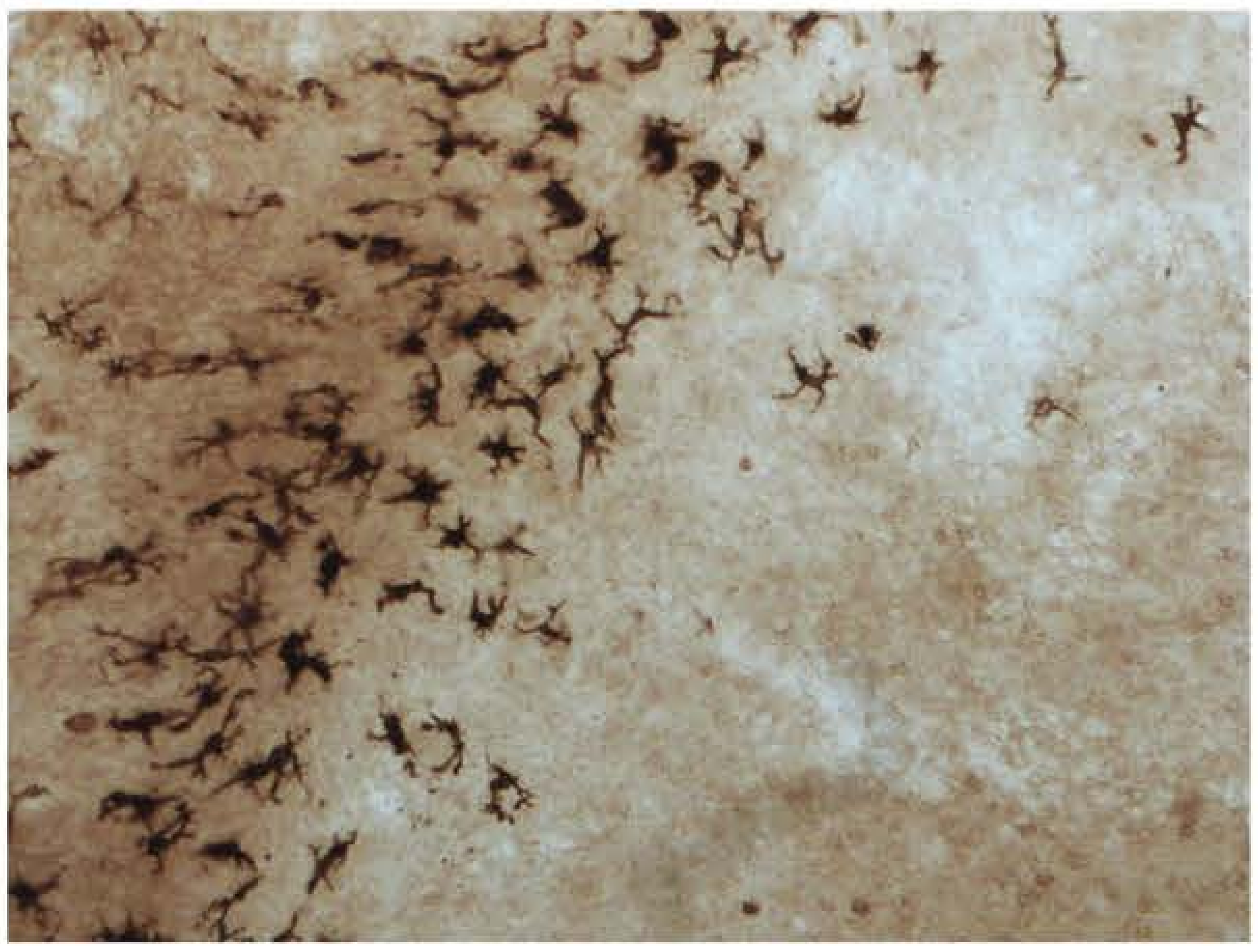


Figura 3-20. Lámina epitelial de la córnea y de la conjuntiva bulbar Obsérvese la gran cantidad de células de Langerhans (LC) ATPasa positivas localizadas en la región del limbo y la disminución abrupta de estas células dendríticas hacia el centro de la córnea (a la derecha). A la izquierda de la fotomicrografía está el epitelio de la conjuntiva bulbar, también con LC. La conjuntiva y las glándulas lagrimales forman parte de los sitios efectores del tejido linfoide asociado a mucosas. Histoquímica enzimática para ATPasa.

En general, los sitios inducibles generan respuestas fuertes de anticuerpos en sitios efectores cercanos y más débiles en sitios efectores lejanos. Sin embargo, uno de los fenómenos más interesantes del SIMC para la patología humana es que la respuesta a un patógeno en un sitio inductivo puede influir en la respuesta a un patógeno por completo diferente en un sitio inductivo distinto. Los pacientes infectados con *Mycobacterium tuberculosis* en pulmón y que tienen coinfección por helmintos intestinales (que provocan principalmente respuestas Th2) muestran una respuesta inmunológica débil contra *M. tuberculosis*. Por el contrario, la coinfección con *Helicobacter pylori* (que induce en especial respuesta Th1) se acompaña de respuestas inmunológicas mucho más fuertes contra *M. tuberculosis*. Con base en el concepto del SIMC, el diseño experimental de coinfecciones en diversas mucosas podría dar lugar a nuevos enfoques inmunoterapéuticos de bajo costo y alto impacto.

booksmedicos.org

Mecanismos de recirculación y *homing* de linfocitos

Recirculación

La recirculación de linfocitos implica la migración continua de linfocitos *naïve* T y B entre la sangre, la linfa y los órganos linfoides secundarios. Sólo los linfocitos pueden hacer este movimiento entre el sistema circulatorio sanguíneo y el sistema linfoide en ausencia de inflamación. La recirculación de linfocitos incrementa de manera enorme la probabilidad de que un linfocito adecuado esté en el sitio correcto y en el momento preciso para encontrarse con un antígeno. La masa total de linfocitos es similar a la del hígado y a la del cerebro. No obstante, sólo una pequeña fracción de linfocitos *naïve* se extravasa para encontrarse con un antígeno y recircula una o dos veces por todos los órganos linfáticos en un día. La salida de los linfocitos hacia los órganos linfoides, con excepción del bazo, ocurre a través de la pared de las HEV, localizadas en la corteza profunda o paracorteza de los ganglios linfáticos y en el tejido linfoide internodular del MALT. Se estima que un total de 5×10^6 linfocitos salen de la sangre por las HEV de todo el cuerpo cada segundo. Los linfocitos T y linfocitos B maduros *naïve* que no son activados en los ganglios linfáticos por DC, o por FDC, respectivamente, pueden salir por los vasos linfáticos eferentes y, siguiendo el drenaje linfático, regresar a la circulación sanguínea para repetir la operación en otro ganglio linfático o en el MALT. El encuentro con un Ag en el contexto molecular y celular adecuado activa a los linfocitos T y B con la consecuente diferenciación hacia linfocitos efectores.

En el bazo no hay HEV ni vasos linfáticos aferentes. Los linfocitos (y todas las células sanguíneas) y los antígenos circulantes en la sangre entran al bazo y abandonan la circulación en la zona marginal, de acuerdo con el sistema de circulación abierto esplénico. Los linfocitos T migran hacia la PALS y los linfocitos B hacia los folículos anexos a la PALS. Las DC de la zona marginal y los macrófagos de la pulpa roja pueden captar Ag y presentarlos a los linfocitos T en la PALS, lo que desencadena los eventos de activación. Si los linfocitos no son activados por un antígeno específico salen del bazo por los vasos linfáticos eferentes, que en algún punto los conducirán a la circulación sanguínea para recircular a otro órgano linfoide secundario. Los linfocitos activados y sus células efectoras también recirculan, pero tiene un patrón diferente al de las células *naïve* de las cuales provienen.

Homing

El *homing* o retorno hacia el origen es el fenómeno de recirculación de linfocitos según un patrón determinado de receptores y ligandos. Éste puede ser variable para los distintos tipos de linfocitos y se correlaciona con la expresión de diversas moléculas de adhesión, tanto en la membrana de los linfocitos como en la superficie luminal de las células endoteliales de las HEV y de las vénulas poscapilares de algún órgano o tejido inflamado. Las moléculas de adhesión vascular son las adresinas; las moléculas complementarias de éstas son los receptores de *homing* expresados en los linfocitos recirculantes. Cada órgano linfoide y cada tejido inflamado puede expresar adresinas vasculares particulares; existen receptores de *homing* expresados ampliamente entre los linfocitos, mientras que otros sólo son expresados por una subpoblación específica de linfocitos.

Homing *de linfocitos T*

Un linfocito T maduro *naïve* que expresa L-selectina hará *homing* en un ganglio linfático cuyas HEV expresen la adresina GlyCAM-1 (del inglés *Glycosilation-dependent Celular Adhesion Molecule-1*) que le permitirá entrar al ganglio. Aquellos linfocitos T maduros *naïve* que expresen la integrina α4β7 se unirán a la adresina MadCAM-1 (del inglés *Mucosal addresin Celular Adhesion Molecule-1*), expresada en exclusiva en las HEV del GALT.

El estado de diferenciación y maduración de los linfocitos influye en las diferencias de *homing*. Los linfocitos T de memoria y efectores casi no expresan L-selectina, por lo que ya no recircularán por los ganglios linfáticos; en cambio, expresarán VLA-4 (del inglés *Very Late Antigen-4*), cuyo ligando es VCAM-1 (del inglés *Vascular Cellular Adhesion Molecule-1*) expresada en el endotelio de las vénulas poscapilares de los sitios de inflamación. Esta adresina también es empleada por neutrófilos y monocitos para extravasarse durante la respuesta inflamatoria. Este mecanismo de *homing* de linfocitos T de memoria y efectores se observa durante la formación de los órganos linfoides terciarios de pulmón, hígado y cerebro, por citar algunos. En la neuroinfección crónica por el protozoario *Toxoplasma gondii* no sólo se establece una relación complementaria entre las moléculas de adhesión y los receptores de *homing*, sino que el tejido nervioso forma sistemas reticulares que orientan a los linfocitos hacia los sitios de infección crónica. Si la infección no es resuelta, las vénulas poscapilares adquieren las características histológicas de las HEV, lo que mantiene el flujo constante de linfocitos.

La vida media de un linfocito T efector es menor que la de un linfocito de memoria. Éste expresa receptores de *homing* que lo orientan en su regreso a los sitios tisulares donde se generó la respuesta primaria (piel, mucosas, articulaciones, etc.). Buscar el origen

booksmedicos.org

preciso por donde ingresó por primera vez el Ag específico aumentaría la probabilidad de que el linfocito T de memoria encuentre de nuevo a dicho Ag en un posible segundo ingreso al organismo. Así, los linfocitos T de memoria estarán en el lugar correcto y en el momento adecuado para responder con mayor eficiencia y rapidez al reencuentro con su Ag específico en una respuesta adaptativa secundaria.

Se han descrito algunos patrones de expresión de receptores de quimiocinas asociados con el tipo de respuesta inmunológica que se lleva a cabo de modo predominante en un determinado tejido; por ejemplo, CCR7 y CD62L indican *homing* a ganglios linfáticos; integrina αEβ7 a epitelios; integrina a4β7 a GALT; CCR7 a bazo y ganglios linfáticos; CCR8 a piel; CCR9 a intestino; CCR10 a mucosas y piel; CXCR4 a médula ósea y placas de Peyer; CXCR5 a folículos linfoides y centros germinales, y CXCR6 a hígado. En condiciones de estrés celular los receptores de *homing* y su destino son CCR2, CCR5, CXCR3 a tejidos inflamados y predominio Th1; CCR6 a sitos de inflamación Th17, y CCR3 a sitios de inflamación Th2. Sin embargo, estos patrones no se pueden considerar exclusivos de una determinada población o de un tejido en específico, por lo que se requiere mayor investigación al respecto.

Resumen

El sistema inmunológico está constituido por la integración arquitectónica del tejido linfohematopoyético con otras variedades tisulares, en particular el tejido conjuntivo y el tejido epitelial. Los órganos linfoides primarios y secundarios se forman con la participación de los sistemas circulatorio y linfático. La distribución de todos los componentes celulares y tisulares del sistema inmunológico es más ubicua que circunscrita a los órganos linfoides. La médula ósea y el timo son definidos como órganos linfoides primarios porque en sus microambientes se forman y maduran los linfocitos B, y se generan los precursores de linfocitos T. Éstos deben migrar al timo para completar su compromiso de diferenciación a células de la respuesta inmunológica celular. Por su parte, los linfocitos B aún deben terminar su diferenciación a células plasmáticas formadoras de anticuerpos; esto ocurre en el microambiente de los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfoide asociado a las mucosas. Asimismo, la médula ósea presenta las condiciones necesarias para la formación de las demás estirpes celulares que circulan en la sangre, cada una con funciones específicas y generales que integran las diferentes manifestaciones de lo que conocemos como la respuesta inmunológica integral de un organismo.

Todos los vertebrados poseen timo, bazo, tejidos hematopoyéticos homólogos a la médula ósea, pero los ganglios linfáticos están presentes sólo en los mamíferos. Las aves desarrollan varios cúmulos linfoides en los trayectos venosos de las patas y en algunos órganos como el páncreas. Sin embargo, la bolsa de Fabricio de la cloaca es el órgano linfoide primario de las aves para la formación de linfocitos B.

Las estrategias anatómicas y la arquitectura tisular de los órganos mencionados no sólo son relevantes para la formación y diferenciación de los componentes celulares y tisulares de sistema inmunológico, sino que también favorecen y hacen eficiente el inicio, la evolución y la regulación de la respuesta inmunológica tanto innata como adaptativa. La evidencia reciente obtenida con nuevas metodologías (entre otras microscopia láser confocal y microscopia multifotónica y de contraste óptico digital con un enfoque correlativo) confirma que la organización estructural y funcional del sistema inmunológico es cambiante, dinámica, con modificaciones importantes en sus componentes celulares y de comunicación intercelular. Así pues, los más mínimos detalles estructurales o de la arquitectura podrían ser elementos relevantes para determinar el tono, la intensidad y la duración de la respuesta inmunológica. Parafraseando a Crivellato y colaboradores (*Trends in Immunology*, 2004), la respuesta inmunológica es similar a la representación de una comedia o una tragedia, en la que los mismos actores, cantantes y extras se expresan y se mueven en escenarios que cambian de un acto a otro, está implícito el tiempo y, por supuesto, también hay una trama, un parlamento y un guion.

Lecturas sugeridas

Boehm T, Hess I, Swann JB. Evolution of lymphoid tissues. *Trends in Immunology*. 2012;33(6):315-321.

De Kleer I, Willems F, Lambrecht B, Goriely S. Ontogeny of myeloid cells. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:423.

Koning JJ, Mebius RE. Interdependence of stromal and immune cells for lymph node function. *Trends in Immunology*. 2012;33:264-270.

Sanos SL, Nowak J, Fallet M, Bajenoff M. Stromal cell networks regulate thymocyte migration and dendritic cell behavior in the thymus. *Journal of Immunology*. 2011;1;186(5):2835-2841.

Schraml BU, Reis e Sousa C. Defining dendritic cells. *Current Opinion in Immunology*. 2015;32:13-20.

booksmedicos.org

Capítulo 4

Respuesta inmunológica innata

FRANCISCO RAÚL CHÁVEZ SÁNCHEZ • JESÚS RIVERA JIMÉNEZ • OSCAR BOTTASSO LAZARESCHI

INTRODUCCIÓN

Contenido del capítulo

Barreras anatómicas y fisiológicas
Microbiota
Mecanismos de reconocimiento en la respuesta inmunológica innata
Lecturas sugeridas

La respuesta inmunológica innata es el primer mecanismo del sistema inmunológico para responder de manera rápida contra cualquier agente (infeccioso o no infeccioso) con capacidad de alterar la homeostasis del organismo. Cuando se activa la inmunidad innata, las barreras físicas, químicas y mecánicas actúan de forma pasiva y activa para evitar el ingreso del agente invasor; después participan diferentes grupos celulares que, a partir de una serie de receptores, permiten el reconocimiento del patógeno o del daño celular originado. Entre estos grupos celulares están los monocitos, los macrófagos, las células dendríticas y otras células capaces de detectar un amplio rango de patógenos, capturarlos, fagocitarlos y, en su caso, presentar antígenos a las células de respuesta inmunológica adaptativa. Ello va de la mano con el establecimiento de la respuesta inflamatoria y la activación de la cascada del complemento. La primera facilita el reclutamiento de las células de respuesta inmunológica y otros agentes de relevancia al sitio de la infección, el sistema del complemento sirve para destruir gran número de patógenos y para amplificar la misma respuesta inflamatoria.

La activación de la vía alterna del complemento es un proceso efectivo para eliminar gérmenes en los momentos iniciales de la infección, cuando los anticuerpos específicos aún no están presentes. Algunas sustancias capaces de activar la vía alterna del complemento son el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas, el ácido teicoico de las bacterias grampositivas, el zimosan de las paredes de las levaduras y los componentes de la superficie de las larvas de *Schistosoma mansoni*.

BARRERAS ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS

La primera línea de defensa del organismo está constituida por diversas barreras. Varias son físicas, entre éstas la piel y mucosas, que evitan el paso de agentes agresores hacia el interior del organismo gracias a diferentes tipos de uniones intercelulares, como la zónula *adherens* (formada por cadherinas y cateninas) o los desmosomas (integrados por desmogleína y desmocolina). También hay barreras de carácter mecánico; por ejemplo, la descamación del estrato córneo de la piel; el arrastre de microorganismos por la orina, el lagrimeo y el parpadeo, así como el movimiento ciliar en las mucosas intestinal y respiratoria. Todas favorecen la depuración de los agentes infecciosos que pueden colonizar diferentes superficies epiteliales.

booksmedicos.org

Por otro lado, el organismo tiene distintas barreras químicas que actúan directamente sobre las superficies epiteliales y, así, ofrecen mecanismos adicionales de protección. Algunos ejemplos de estas barreras son las diferencias en el pH de varios sitios anatómicos (el pH ácido en el estómago y la vagina, y menos ácido en el duodeno), la tensión de oxígeno en los tejidos (que inhibe a los microorganismos anaerobios), y las secreciones (como el sudor, el sebo y las lágrimas, que contienen sustancias con propiedades antimicrobianas). Entre las sustancias de las secreciones se encuentran los ácidos grasos (el ácido caprílico y el ácido undecílico) y el ácido oleico, presentes en el sudor, el cerumen y demás glándulas sebáceas; estos ácidos alteran el pH del epitelio e inhiben el crecimiento bacteriano. Otras sustancias en las secreciones son las moléculas con actividad bacteriostática y bactericida, por ejemplo, la lisozima (que rompe los enlaces β-1,4 de N-acetilglucosamina y el ácido N-acetilmurámico del peptidoglicano de las paredes bacterianas) y la lactoferrina (que secuestra el hierro disponible en el entorno, el cual es necesario para el metabolismo bacteriano).

Un grupo más de moléculas que ejercen acción microbicida en los epitelios son los péptidos antimicrobianos; entre otros, las α y β-defensinas (hβD-1, hβD-2 y hβD-3), la catelicidina LL-37 y las proteínas S100 (psoriasina o calprotectina). Principalmente, desempeñan dicha acción al formar poros en las membranas celulares de los patógenos. La presencia de múltiples moléculas de reconocimiento, como factores surfactantes o anticuerpos, también funciona a modo de barrera en las superficies epiteliales. Los interferones (IFN) son otra familia de moléculas que se producen ante diferentes estímulos (p. ej., una infección viral), para bloquear la replicación viral en varias etapas.

Microbiota

Muchas de las interacciones entre humanos y microorganismos no ocasionan enfermedades. Aunque el estudio del tema lleva más de un siglo, es gracias al advenimiento de la biología molecular que se logró entender los efectos de tales interacciones en los microorganismos y el hospedero, y que en general son benéficos para ambos.

La microbiota se encuentra en la piel y en las mucosas. A pesar de que se halla en otras especies de mamíferos, la microbiota de los seres humanos es muy particular, lo que refleja la coevolución entre los dos tipos de organismos.

La principal relación de los microorganismos con el ser humano no es patogénica, sino simbiótica. Desde el nacimiento, la colonización de bacterias en las mucosas estimula su maduración y la eficiencia del sistema inmunológico. Esto se debe al intercambio de señales a nivel molecular, mediado por varios estímulos que permiten el reconocimiento a través de receptores en las células del sistema inmunológico del hospedero, lo cual favorece la expansión de diversas poblaciones leucocitarias.

En el ser humano se han identificado más de 2 mil especies bacterianas, referidas como microbiota normal, a diferencia de las alrededor de 100 especies de bacterias patógenas identificadas, cuya presencia es rara y transitoria en el individuo en función de su virulencia y del curso de la enfermedad.

Desde la década de 1960 se empezó a cuestionar el concepto de que la selección natural favorecía a una especie debido a su éxito reproductivo, sin importar las consecuencias para otros individuos. En la actualidad se sabe que el mutualismo es un factor primordial para la supervivencia de una especie. Por ejemplo, ciertos polisacáridos no pueden ser digeridos por los humanos, pero sirven como fuente alimenticia para la microbiota, y ciertos compuestos químicos derivados del metabolismo bacteriano son fundamentales como fuente de energía en los humanos. Por otro lado, la microbiota inhibe el desarrollo de otras poblaciones de microorganismos patógenos debido a la competencia por el espacio y los recursos energéticos, y a la secreción de compuestos antibacterianos que inhiben la colonización por agentes infecciosos. Así pues, la microbiota es un mecanismo de barrera biológica de la respuesta inmunológica innata. Además, la presencia de leucocitos en estos sitios permite la activación de una respuesta inmunológica en caso de que los microorganismos crucen las barreras hacia tejidos estériles.

Mecanismos de reconocimiento en la respuesta inmunológica innata

El sistema inmunológico es capaz de detectar y diferenciar un vasto y complejo universo de moléculas extrañas y propias de forma muy específica. La división de la respuesta inmunológica en innata y adaptativa permite identificar características que las definen y diferencian, pero al final ambas resultan en la misma serie de mecanismos articulados a modo de un sistema de engranes.

booksmedicos.org

Las células del sistema inmunológico innato (a diferencia de las células del sistema inmunológico adaptativo) han desarrollado una estrategia de reconocimiento de patógenos mediante un número limitado de receptores de reconocimiento, codificados en la línea germinal, presente en todos los individuos. Estos receptores reconocen estructuras moleculares conservadas en la naturaleza en el transcurso de la evolución, lo que permite la generación de receptores específicos que se conservan filogenéticamente.

Patrones moleculares asociados a patógenos o PAMP

Hay diversas moléculas comunes en muchos microorganismos patógenos; éstas son reconocidas por varios receptores de las células del organismo, llamados PAMP (del inglés *Pathogen-associated molecular patterns*, o patrones moleculares asociados a patógenos). Algunos autores han propuesto la denominación MAMP (del inglés *Microorganism-Associated Molecular Patterns*, o patrones moleculares asociados a microorganismos), ya que estas moléculas también se expresan en microorganismos no patógenos.

Un PAMP es una estructura molecular con las siguientes características:

a) No son expresados por el huésped.

b) Son compartidos por varios microorganismos que no siempre están relacionados de manera filogenética.

c) Son relativamente invariables, con cambios estructurales poco frecuentes durante la evolución.

d) Son moléculas asociadas a procesos necesarios para la supervivencia del microorganismo o a mecanismos de patogenicidad.

Ejemplos de los PAMP son los componentes de las paredes bacterianas (peptidoglicano, lipopolisacárido, lipoarabinomanana) y fúngicas (β-glucano), y el material genético viral o bacteriano, entre otros.

Patrones moleculares asociados a daño o DAMP

Hoy en día se sabe que ciertos receptores del sistema inmunológico innato pueden reconocer moléculas propias, que son producto de muerte celular o daño en tejidos. Estos receptores se llaman DAMP o alarminas endógenas. El reconocimiento que hacen de los patrones moleculares permite detectar los efectos nocivos que generan los agentes patógenos en células y tejidos, lo mismo que el daño tisular producido por agentes no microbianos.

En 1994, Polly Matzinger propuso que el sistema inmunológico está más interesado en reconocer alteraciones en la homeostasis (daño o señales de peligro), que en distinguir entre lo "propio" y lo "no propio". Este modelo se sustenta en la idea de que el sistema inmunológico define daño como cualquier cosa que produzca estrés o daño tisular, lo cual permite que las APC (del inglés *Antigen Presenting Cells*, o células presentadoras de antígeno) se activen por medio del reconocimiento de los PAMP o DAMP producto del estrés, daño tisular o presencia de patógenos.

Los DAMP son moléculas presentes en las células y los tejidos, capaces de iniciar y perpetuar la respuesta inmunológica ante trauma, isquemia, cáncer y otras causas de daño en los tejidos en ausencia de una infección por patógenos. Algunos ejemplos son la presencia de ATP extracelular, las Hsp (del inglés *Heat Shock Proteins*, o proteínas de choque térmico), la proteína β-amiloide y el DNA mitocondrial.

El incremento en la concentración sérica de los DAMP está asociada con diversas enfermedades inflamatorias; entre éstas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, aterosclerosis, enfermedad de Crohn y cáncer.

Receptores de reconocimiento de patrones o PRR

El reconocimiento de los PAMP o DAMP se realiza por medio de diversos receptores, denominados en general PRR que, al igual que sus ligandos, se han conservado evolutivamente. Aunque se les ha descrito como propios de las células de la inmunidad innata, estos receptores también se expresan en células del sistema inmunológico adaptativo e inclusive en diferentes células epiteliales y parenquimatosas.

Los PRR, o receptores de reconocimiento de patrones, se agrupan en tres categorías: secretorios, endocíticos y de señalización. Los PRR secretorios comprenden los surfactantes, como el tipo A en el pulmón, la proteína C reactiva (PCR), la proteína amiloide sérica y las lectinas presentes en el torrente circulatorio. Los PRR endocíticos incluyen los receptores para la manosa, la galactosa y los receptores *scavenger*, los cuales detectan a los PAMP y favorecen procesos de internalización como la fagocitosis. Por último, los PRR de señalización, por ejemplo los TLR, favorecen la eliminación del agente al inducir la producción de una serie de citocinas inflamatorias.

De acuerdo con su localización, los receptores se clasifican en citoplasmáticos, membranales y séricos.

booksmedicos.org

Los PRR se dividen en varias familias moleculares con características estructurales y funcionales bien definidas, que tienen diferentes ubicaciones tanto en la célula misma como en el organismo.

PRR citoplasmáticos

Receptores tipo NOD o NLR

La familia de los NLR está conformada por más de 20 proteínas citosólicas. Los NLR poseen un LRR (del inglés *Leucine-Rich Repeats*, o repetidos ricos en leucina) que media el reconocimiento del ligando. Su nombre se debe al segundo dominio llamado NOD (del inglés *Nucleotide Oligomerization Domain*, o dominio de oligomerización de nucléotidos), mientras que el tercer dominio determina su funcionalidad y permite clasificarlos en diferentes subfamilias: CARD y PYD, entre otras. Existen subfamilias de NLR que controlan la activación del inflamasoma, un complejo multiproteico involucrado en la activación de caspasa 1, la cual procesa pro–IL-1β e IL-18 en la forma madura activa.

Familia CARD

La familia CARD incluye principalmente los receptores NOD1 y NOD2. Estos receptores poseen dentro de su estructura un dominio llamado CARD (del inglés *Caspase Activation and Recruitment Domain*, o dominio de activación y reclutamiento de caspasas), el cual les permite mediar la señalización a través de la activación de caspasas inflamatorias. La señalización vía NOD1 y NOD2 resulta en la producción de citocinas proinflamatorias y otras moléculas con efectos antimicrobianos, como las α-defensinas.

El NOD1 o NLRC1 (del inglés NOD-LRR family CARD 1) tiene una expresión ubicua en las células del organismo. Reconoce el ácido γ-D glutamil-meso-diaminopimélico (meso-DAP), presente en el peptidoglicano de todas las bacterias gramnegativas y en algunas grampositivas. El NOD1 puede activarse en infecciones por *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia* spp, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae* y *Helicobacter pylori*.

El NOD2 (NLRC2) se expresa en monocitos, macrófagos, células dendríticas y células intestinales de Paneth. Reconoce muramildipéptido, presente en el peptidoglucano de todas las bacterias grampositivas y gramnegativas El NOD2 permite el reconocimiento de bacterias como *Streptococcus pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*. La *Listeria monocytogenes* puede activar lo mismo al NOD1 que al NOD2. Las mutaciones del NOD2 se han asociado a la aparición de síndrome de Blau, caracterizado por artritis, uveítis y formación de granulomas, y también a la enfermedad de Crohn, un padecimiento inflamatorio intestinal que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.

El NLRC4 o IPAF es activado por la flagelina, y es capaz de formar el inflamasoma. Hace poco se demostró que el sitio que reconoce IPAF en la flagelina corresponde a los 35 residuos de aa de la región carboxilo terminal, el cual es distinto al sitio que reconoce el receptor TLR-5.

Familia PYD

Los receptores que componen la familia PYD participan en la formación del inflamasoma. El NLRP1 (NALP1) posee en su extremo *N*-terminal un dominio PYD (por sus siglas en inglés *Pyrin Domain*), un dominio intermedio denominado NACHT y un dominio de LRR. Los dominios PYD se asocian a una proteína adaptadora llamada ASC (del inglés *Apoptosis-Associated Speck-Like Protein Containing* CARD), la cual permite la unión de la caspasa 1, para formar el complejo NLRP–ASC–caspasa 1.

El NLRP3 (NALP3) se requiere para la activación del inflamasoma y la caspasa 1 en respuesta a ligandos de TLR, RNA bacteriano y DNA viral, así como a componentes de las paredes bacterianas de *S. flexneri*, *L. monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*. Esta respuesta se incrementa debido a la presencia de ATP extracelular, liberado ya sea por células necrosadas por daño tisular o por patógenos. Este ATP provoca un aumento en la entrada de K^+. Otras moléculas (el asbesto, el sílice, el aluminio o la proteína amiloide β) activan el inflamosoma NALP3 8 (Figura 4-1).

Receptores tipo RIG

Estos receptores citosólicos tienen como ligando moléculas de RNA que suele ser viral, por lo que al activarse se produce el interferón tipo I (IFN-α y -β).

El RIG-1 reconoce en el citosol la presencia de dsRNA corto menor a 1kb, de ssRNA y de RNA con extremos 5' trifosfato provenientes de los virus de influenza, rabia, estomatitis vesicular, hepatitis C y dengue.

El MDA-5 (por sus siglas en inglés *Melanoma Differentiation-Associated Protein* 5) reconoce en el citosol la presencia de dsRNA mayor a 2kb de poliovirus, virus de la hepatitis A y virus del dengue.

PRR membranales

Receptores tipo Toll o TLR

La primera molécula tipo Toll se identificó en *Drosophila melanogaster*, en la década de 1980, a modo de un receptor capaz de inhibir la colonización por

booksmedicos.org

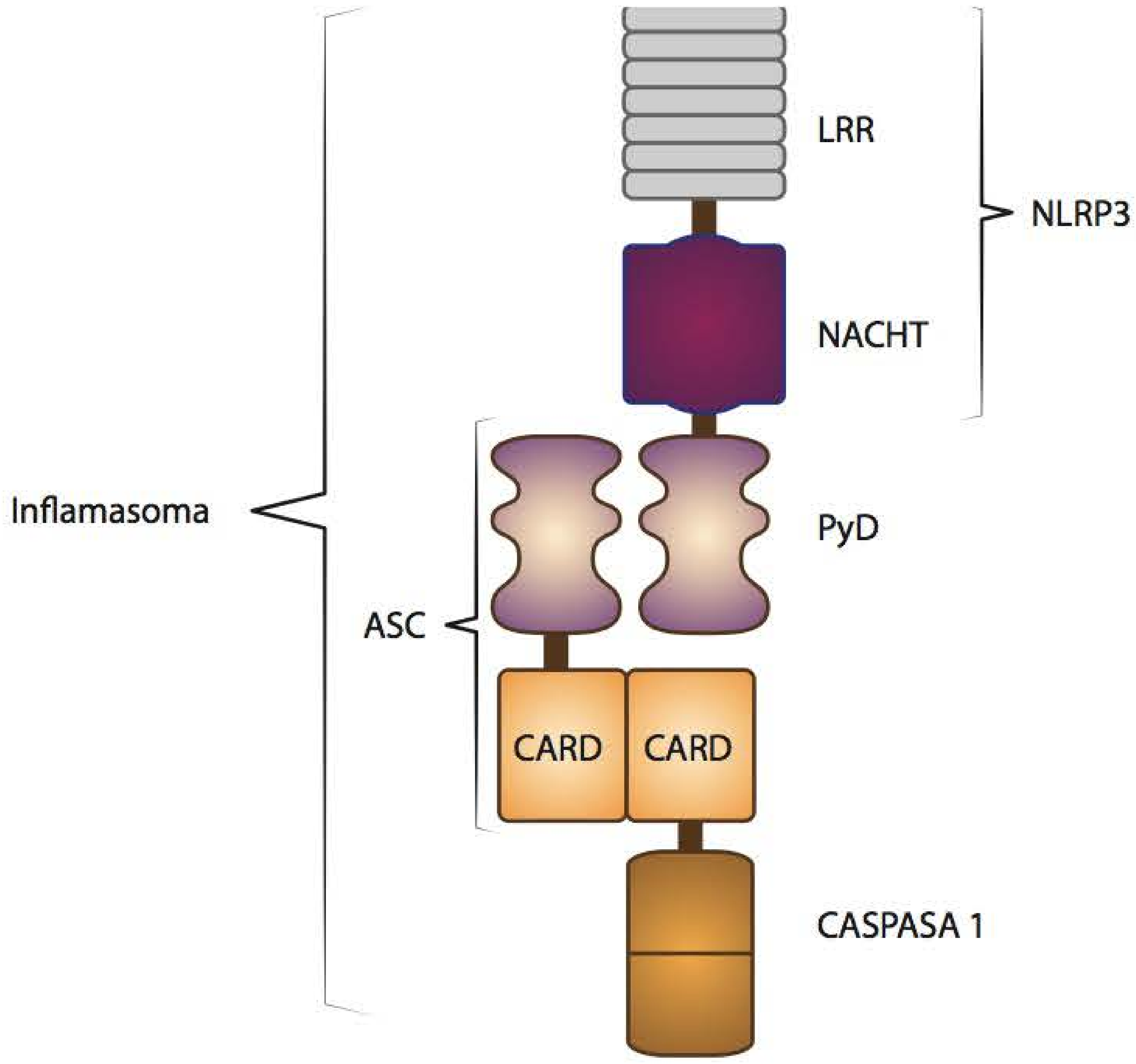


Figura 4-1. Inflamasoma
La familia de moléculas NLRP, básicamente están formadas por tres dominios con diferentes estructuras y funciones. Dominio rico en leucinas (LRR), que reconoce al ligando (PAMP o DAMP), un dominio NACHT (*Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein*), y dependiendo de cuál de los tres miembros de la familia de NLRP, se trate, poseen un dominio efector, que son denominados CARD (*Caspase Recruit Domain*), Pyrin y BIR. En la figura se representa al inflamasoma conformado por la molécula NLRP3, la proteína adaptadora ASC y la caspasa 1.

hongos de la mosca en desarrollo. Estas proteínas se han conservado a lo largo de la evolución, desde las moscas hasta el ser humano, en virtud de su papel crucial en la iniciación de la respuesta inmunológica innata. Los TLR son un conjunto de receptores transmembranales presentes en la membrana extracelular o en membranas endosomales, que reconocen numerosos PAMP. Constituyen un nexo entre el compartimento extracelular –donde se produce el contacto y el reconocimiento del patógeno– y el compartimento intracelular (en el cual se genera una serie de señales activadoras de la respuesta inmunológica). De acuerdo con su localización, en la membrana extracelular se encuentran los receptores TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6 y TLR-11. Dentro de las vesículas intracelulares están los TLR-3, TLR-4, TLR-7, TLR-8 y TLR-9. Los TLR se expresan sobre todo en células dendríticas, macrófagos, células cebadas, monocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos y células NK, aunque también se encuentran en diversas poblaciones –por ejemplo, las células epiteliales–; esto permite que el reconocimiento de patógenos no sea exclusivo de los leucocitos.

Estructuralmente, los TLR son glicoproteínas tipo I; en la parte extracelular contienen un dominio con LRR en donde se reconocen los PAMP. En la región citoplasmática tienen un dominio compartido con el receptor para IL-1 (IL-1R), llamado dominio TIR (por sus siglas en inglés Toll/IL-1 *receptor domain*). En el receptor para IL-18 también se encuentran dominios homólogos TIR (a diferencia de los TLR, el IL-1R posee tres dominios de inmunoglobulina en su región extracelular).

Los TLR utilizan varias vías de señalización que requieren la participación de moléculas adaptadoras, entre éstas MyD88 (del inglés *Myeloid Differentiation Factor 88*, o factor de diferenciación mieloide 88), Mal (del inglés MyD88 *adaptor-like*, o adaptador similar a MyD88), MD-1, MD-2, TRIF (del inglés *TIR Domain-Containing Adaptor Inducing IFN-γ*, o adaptador con dominio TIR inductor de IFN-γ) y TIRAP/MAL (del inglés *TIR Domain-Containing Adaptor Protein/MyD88-Adaptor Like*). Dichas moléculas adaptadoras inician una cascada de activación por medio de diferentes cinasas de la familia IRAK (del inglés *Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase*, o cinasa asociada al receptor de la interleucina 1), que inducen la activación de los factores de transcripción NF-κB (del inglés *Nuclear Factor* κB), así como de IRF (del inglés *Interferon Regulatory Factor*, o factor regulador del interferón) 3 y 7 (Tablas 4-1 y 4-2). Cuando NF-κB se encuentra activo, se trasloca al núcleo; allí induce la expresión de los genes blanco, que están relacionados con el proceso de activación celular, inflamación y supervivencia (Figura 4-2). Los factores IRF3 y 7, por otro lado, median la transcripción de interferones de tipo I, lo que conlleva una respuesta sobre todo antiviral (Figura 4-3).

En seres humanos se han descrito diez receptores funcionales tipo Toll, así como diversos ligandos, en especial PAMP y algunos DAMP (Tabla 4-3). Los TLR inducen la expresión de selectinas, de quimiocinas (como la IL-8, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MIP-1α, MIP-1β y RANTES) y de receptores para quimiocinas, por lo que participan de forma importante en el reclutamiento de leucocitos en los sitios de infección. La activación de los TLR también regula la actividad del inflamasoma, puesto que se requiere la señalización por TLR para inducir la expresión de pro-IL-1. Por su parte, el receptor para la IL-1 (IL-1R) señaliza por vía del dominio citosólico TIR (similar al dominio TIR de los TLR, Tablas 4-1 y 4-2).

Los TLR representan una conexión entre la respuesta inmunológica innata y la respuesta inmunológica adaptativa, ya que la activación de células presentadoras de antígeno profesionales por este tipo de receptores incrementa la expresión de moléculas del MHC-II, así como de diferentes moléculas coestimuladoras (CD80/CD86); lo anterior

booksmedicos.org

es necesario para la activación de linfocitos Th $CD4^{+}$. Los TLR también participan en la modulación de la respuesta adaptativa al estimular la producción de diferentes citocinas, entre éstas la IL-10, (la cual se produce por la activación de TLR2 ante bacterias grampositivas), o la IL-12 –producida por la activación de TLR3, TLR5 y TLR9, lo que favorece una respuesta tipo Th1–. El TLR9 participa en la diferenciación de células plasmáticas y en la activación de linfocitos T $CD4^{+}$ reguladores (*Treg*), Th1 y Th3.

Tabla 4-1. **Moléculas adaptadoras en los receptores tipo Toll (TLR)**

MyD88	Factor de diferenciación mieloide 88 (*Myeloid differentiation factor 88*)
MAl	Adaptador similar a MyD88 (*MyD88 adaptor like*)
TRIF	Adaptador con dominio TIR inductor de IFN-γ (*TIR domain-containing adaptor inducing IFN-γ*)
TRAM	Receptor tipo Toll asociado a moléculas (*Toll receptor associated molecules*)
MD-1 y MD-2	Diferenciación mieloide 1 y 2 (*Myeloid differentiation*)
IRAK	Cinasa asociada al receptor de la interleucina 1 (*Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase*)
TRAF6	Receptor del factor de necrosis tumoral factor 6 asociado (*Tumor necrosis factor receptor associated factor 6*)

Tabla 4-2. **Moléculas activadoras en los receptores tipo Toll (TLR)**

IκB	Se activa por el complejo de cinasas IKK.
NF-κB	Induce la expresión de los genes blanco.
MAP-cinasa	Activa la AP-1.
NF-IL6	Participa en la expresión de IL-6, se activa en respuesta a LPS en macrófagos.
IRF	Constituye una familia factores de transcripción.

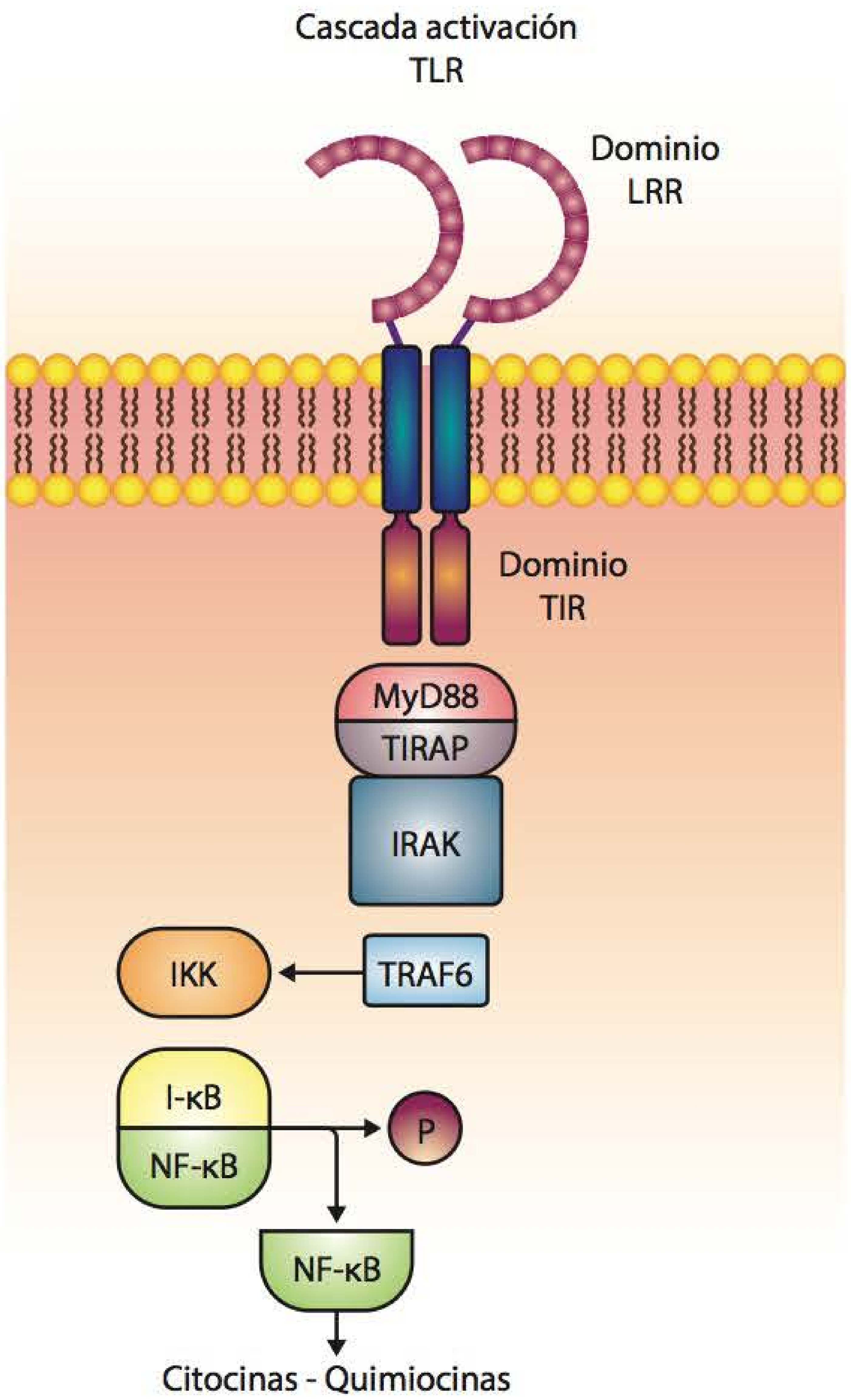


Figura 4-2. Los TLR poseen tres dominios.
Un dominio extramembranal rico en leucinas (LRR), que reconoce al ligando; un dominio intramembranal; y un dominio intracelular denominado TIR (*Toll/Interleukyn-1 receptor*). Este último dominio interacciona con otras moléculas adaptadoras, que son esenciales para la activación de los TLR. MyD88 (*myeloid differentation factor 88*), TIRAP, IRAK (*IL-1R associated kinase*), TRAF6 (*TNF receptor associated factor 6*) y complejo de cinasas IKK que activan a NF-κB.

La activación inapropiada de los TLR puede desencadenar una enfermedad autoinmune o participar en mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica. Algunos patógenos son capaces de interferir con el reconocimiento por TLR, o bien, de inducir respuestas reguladoras. En la infección conjunta por micobacterias, la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1) se potencia a través del TLR-2. La activación del TLR2 induce respuestas antiinflamatorias vía IL-10, lo que favorece el incremento de linfocitos *Treg* $CD4^{+}CD25^{+}$.

Los receptores tipo Toll están involucrados en diversas enfermedades inflamatorias. La sepsis y la evolución a choque séptico se expresan en la infección

booksmedicos.org

Tabla 4-3. Receptores tipo Toll (TLR)

Receptor	Ligando	Origen del ligando
TLR1	• Triacil lipopéptidos • Factores solubles	• Bacteria y microbacterias • *Neisseria meningitidis*
TLR2	• Lipoproteínas/lipopéptidos • Peptidoglicanos • Ácido lipoteicoico • Lipoarabinomanana • Modulina fenol-soluble • Glicoinositolfoslípidos • Glicolípidos • Porinas • Lipopolisacáridos atípicos • Lipopolisacáridos atípicos • Zimosan • Proteína de choque térmico 70 kDa	• Varios patógenos • Bacterias grampositivas • Bacterias grampositivas • Micobacterias • *Staphylococcus epidermis* • *Trypanosoma cruzi* • *Treponema maltophilum* • *Neisseria meningitidis* • *Leptospira interrogans* • *Porphyromonas gingivalis* • Fungi • Hospedero
TLR3	• RNA de doble cadena	• Virus
TLR4	• Lipopolisacárido • Taxol • Proteína de fusión • Proteína de envoltura • Proteína de choque térmico de 60 κDa • Proteína de choque térmico 70 κDa • Fibronectina tipo lll dominio A repetición • Oligosacáridos del ácido hialurónico • Fragmentos del polisacárido del heparan sulfato • Fibrinógeno • Proteínas virales (endosoma)	• Bacterias gramnegativas • Plantas • Virus sincicial respiratorio • Virus de tumor mamario (ratón) • *Chlamydia pnemonia* • Hospedero • Hospedero • Hospedero • Hospedero • Hospedero
TLR5	• Flagelina	• Bacteria
TLR6	• Diacil lipopétidos • Ácido lipoteicoico • Zimozan	• *Mycoplasma* • Bacterias grampositivas • Fungi
TLR7	• Imidazoquinolina • Loxoribina • Bropirimina • ARN de una cadena	• Compuesto sintético • Compuesto sintético • Compuesto sintético • Virus
TLR8	• Imidazoquinolina • ARN de una cadena	• Compuesto sintético • Virus
TLR9	• CpG (DNA)	• Bacterias y virus
TLR10	• ND	• ND
TLR11	• ND • Profilina	• Bacterias uropatogénicas • *Toxoplasma gondii*
TLR1/2	• Lipopéptidos • Lipoarabinomanana • Lipopolisacáridos • Zymosan • GPI	• Leptospira • *P. gingivalis* • Levaduras • *T. cruzi*
TLR2/6	• Lipopéptidos • Ácido lipoteicoico • Diacil-lipopéptido	• *S. cerviciae* • *Streptococo* (estreptococo o *Streptococcus*) • *Mycoplasma*

booksmedicos.org

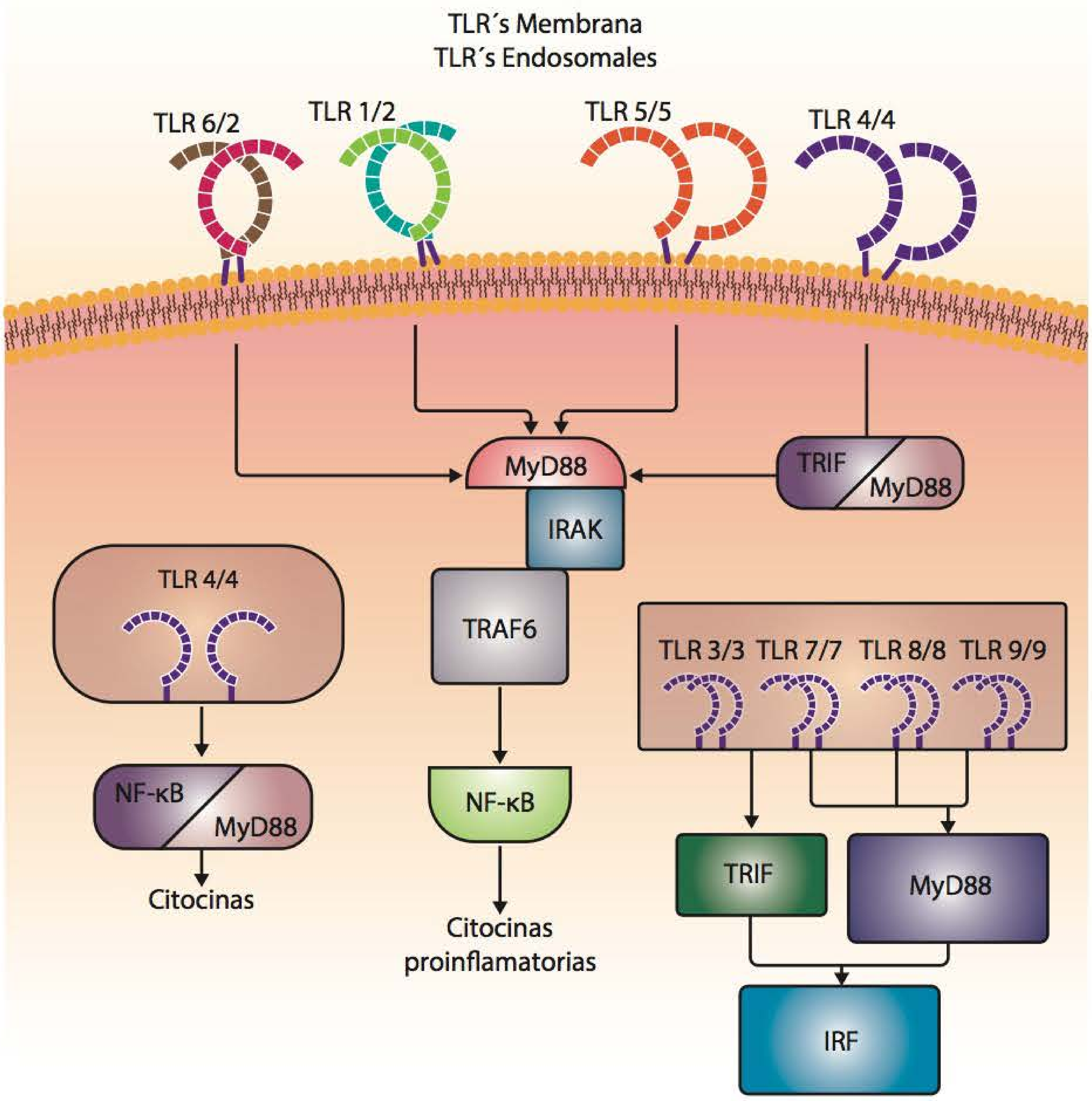


Figura 4-3. Los TLR membranales y TLR endosomales.
Se representa de manera esquemática las cascadas de activación y las diferencias. TLR4 puede asociarse a MyD88 o asociarse a TRIF (*TIR Domain-Containing Adaptor Inducing IFN-β*) y TLR3 que se asocia a TRIF. Los TLR presentes en la membrana inducen la expresión de citocinas proinflamtorias, en tanto que los TLR endosomales (TLR-3, 7, 8 y 9), inducen la expresión de interferones al interaccionar con IRF, que constituye una familia factores de transcripción de interferones.

del torrente sanguíneo por bacterias gramnegativas, y en menor grado por grampositivas, debido que se activan receptores como el TLR-4, lo que genera la producción excesiva de citocinas proinflamatorias, por ejemplo el TNF-α (del inglés *Tumor Necrosis Factor α*, o factor de necrosis tumoral α). Esto puede llevar a falla orgánica múltiple y, por último, a la muerte. Otro caso es el de los polimorfismos en receptores como el TLR-2, asociados con la enfermedad cardiovascular, pues favorecen la formación de placas de ateroma, mientras que los polimorfismos en TLR-4 y TLR-9 se asocian con la presencia de enfermedad de Crohn.

Receptores *scavenger*

Estos receptores se expresan principalmente en células fagocíticas y reconocen células en apoptosis; entre otras, lipoproteínas modificadas acetiladas u oxidadas (fosfatidilserina y fosfatidilcolina), ligandos polianiónicos (LPS bacteriano) y ácido lipoteicoico.

Algunos miembros de esta familia, tal es el caso del CD36, están implicados en la fisiopatología de la aterosclerosis, debido al papel de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas en la activación de los macrófagos y su diferenciación en células espumosas, lo que es parte del proceso de formación de las placas de ateroma.

Superfamilia de lectinas tipo C

Está constituida por un numeroso grupo de proteínas que se caracterizan por tener uno o más dominios tipo lectinas C altamente conservados. La superfamilia de las lectinas tipo C está dividida en 17 grupos, con base en su filogenia y organización de los dominios. Sin embargo, ésta no es una clasificación exclusiva y algunos autores proponen otras de acuerdo con las necesidades. Los miembros de esta superfamilia participan en los siguientes procesos:

a) Adhesión celular.
b) Integración y remodelación de tejidos.
c) Activación de plaquetas.
d) Activación del complemento.
e) Reconocimiento de patógenos.
f) Fagocitosis.

El receptor para manosa, o CD206, es una proteína transmembranal que forma parte de las lectinas-C.

booksmedicos.org

De manera estructural, se caracteriza por tener en la región extracelular un dominio rico en cisteínas, y dominios repetidos de fibronectina tipo II. Posee una región transmembranal y una secuencia de aminoácidos diaromáticos en la porción citosólica. Su expresión aumenta por la presencia de IL-4, IL-10 e IL-13 en el medio, en tanto que el IFN-γ ejerce un efecto de regulación negativa. El receptor para manosa reconoce residuos de fucosa, manosa y N-acetilglucosamina presentes en la superficie de diversos microorganismos (entre otros *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, *Leishmania donovani* y *M. tuberculosis*), así como en la cápsula de *Klebisella pneumoniae* y *S. pneumoniae*.

La Dectina-1 es una proteína transmembranal considerada una lectina tipo C no clásica que reconoce β-glucano. En la región extracelular posee un solo dominio tipo lectina y una región transmembranal. En la región citosólica tiene un motivo tipo ITAM (del inglés *Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif*, o motivo de activación de inmunorreceptores basado en tirosina) y se han descrito dos isoformas. Se expresa en linfocitos B, monocitos/macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y en una subpoblación de linfocitos T en el bazo. En los fagocitos, la Dectina-1 actúa a manera de un sensor del tamaño del patógeno, y previene la liberación de las NET, o trampas extracelulares de neutrófilos. La deficiencia de Dectina-1 da lugar a la liberación inapropiada de las NET, lo que ocasiona daño en el tejido en el curso de un proceso infeccioso. El tamaño del patógeno guía la respuesta del neutrófilo en la eliminación de patógenos más grandes y, si éstos son lo suficientemente pequeños para ser fagocitados, se minimiza la patología asociada a una NETosis aberrante. La interacción de este receptor con los PAMP de hongos y levaduras induce fagocitosis y producción de ROS. Su expresión aumenta por la IL-4, IL-13 y GM-CSF; en cambio, la IL-10, el LPS y glucocorticoides como la dexametasona presentan una regulación negativa.

Dentro de la Dectina-2 se encuentra una familia compuesta por seis miembros; éstos pierden los motivos o regiones de señalización en el citosol, pero poseen un residuo con carga positiva en la región transmembranal, lo que permite su asociación con los motivos ITAM de los receptores de la fracción cristalizable de los anticuerpos IgG (FcRγ). Sólo uno de los miembros de esta familia se asocia con un motivo ITIM (del inglés *Immunoreceptor Tyrosin-Based Inhibitory Motif*, o motivo inhibidor de inmunorreceptores basado en tirosina). De esta familia, el receptor MINCLE reconoce los carbohidratos presentes en cándidas y micobacterias, y también la proteína SAP130 (que es un DAMP), la cual es liberada del núcleo en las células necróticas, para dar lugar a la producción de citocinas y la infiltración de neutrófilos en el sitio de la inflamación. La Dectina-2 está presente en macrófagos y células dendríticas, en especial en las células de Langerhans. Se sobreexpresa en la inflamación, posee actividad de lectina y reconoce manosa y fucosa. Además, puede inducir al TNF e IL1-R. Es, por lo tanto, un receptor importante en la respuesta inmunológica contra hongos (Figura 4-4).

El DCL-1 o CD302 es una proteína transmembranal tipo I que se clasifica como lectina tipo C. El receptor consiste en una región extracelular con un dominio tipo lectina, una región transmembranal y un motivo con tirosina la porción citosólica. La

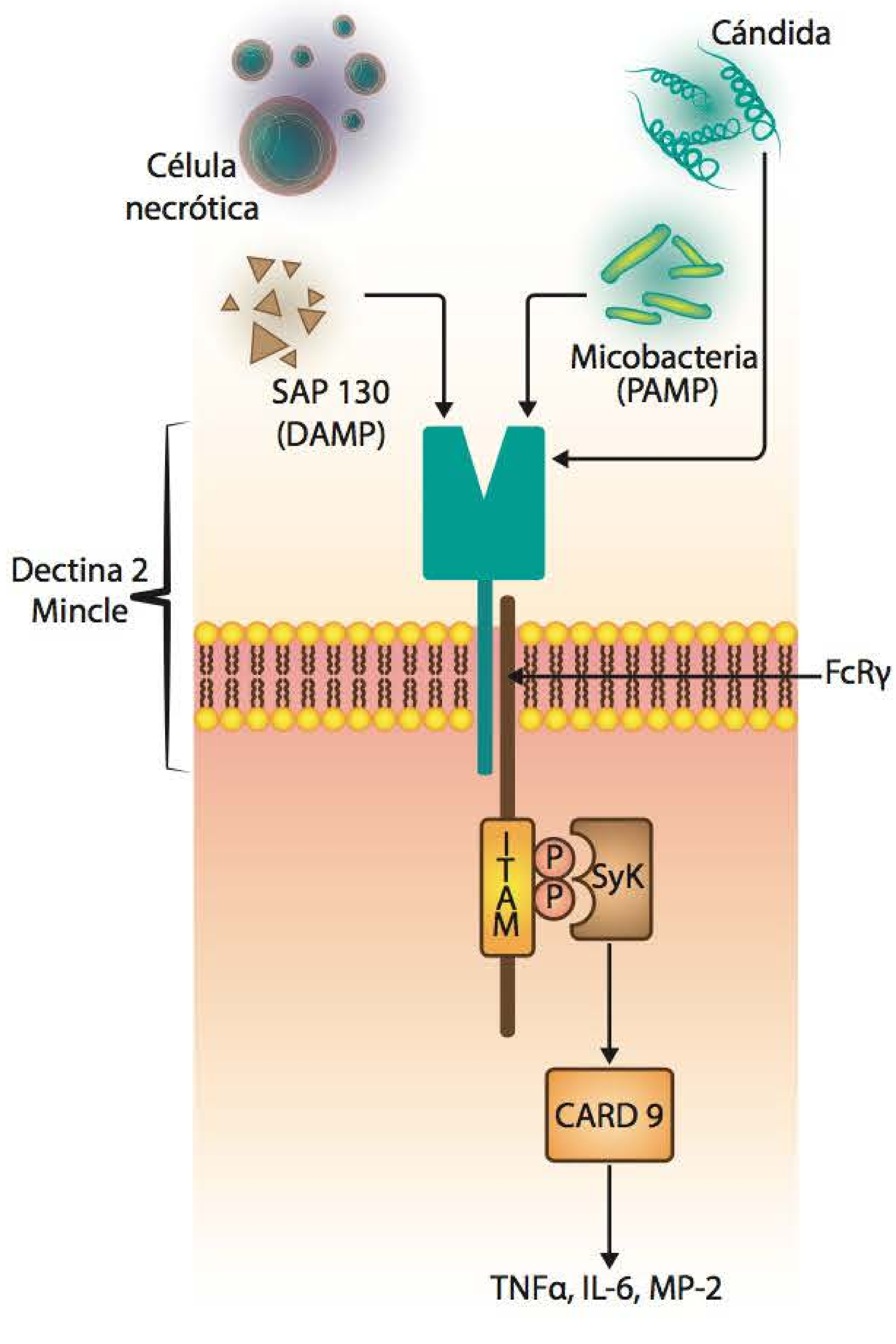


Figura 4-4. La Dectina-2 es un receptor que puede reconocer PAMP. o DAMP.
En el primer caso pueden reconocer patrones moleculares presentes en micobacterias y cándidas. En el segundo caso pueden reconocer la proteína SAP 130, la cual es liberada del núcleo de células en proceso de necrosis. En la ilustración se muestra a la molécula llamada MINCLE, perteneciente a la familia Dectina-2

booksmedicos.org

CD302 está implicada en los procesos de migración celular, endocitosis y fagocitosis.

El DC-SIGN (por sus siglas en inglés DC-*Specific* ICAM *Grabbing Non-Integrin* o CD209) es un receptor que participa en la adhesión y migración de las células dendríticas. Es un mediador importante en la respuesta inflamatoria y en la activación de los linfocitos T. En su región extracelular posee un sitio de reconocimiento a fucosa y manosa. El DC-SIGN se expresa sobre todo en células dendríticas inmaduras y maduras, y en las células endoteliales de los sinusoides hepáticos. Participa en la regulación de la activación de células dendríticas.

La langerina, o CD207, se expresa de modo selectivo en las células de Langerhans presentes en epidermis y mucosas. Reconoce motivos ricos en manosa y fucosa, al HIV, *C. albicans* y *Mycobacterium leprae.* A diferencia del DC-SIGN, la langerina promueve la internalización del HIV a un compartimento degradativo.

Receptores de péptidos formilados

Esta familia de receptores pertenece a los receptores de 7 dominios transmembranales acoplados a proteínas G, cuya activación conduce a estimulación de la fosfolipasa C y movilización de calcio. Estos receptores participan de manera importante en la inducción de quimiotaxis a los sitios de inflamación, tras el reconocimiento de diferentes moléculas, particularmente secuencias de oligopéptidos que inician con *N*-formilmetionina, como el péptido fMLF, característico del material genético bacteriano y mitocondrial (por lo tanto participa en el reconocimiento de PAMP y DAMP). Actualmente se han descrito 3 receptores en humanos, FRP1, FPR2 y FPR3, y se expresan principalmente en neutrófilos y fagocitos mononucleares.

PRR séricos

Superfamilia de lectinas tipo C

Dentro de la familia de las lectinas tipo C también hay moléculas de reconocimiento soluble. Las principales familias de éstas son las colectinas y ficolinas, que difieren principalmente en su estructura, aunque sus ligandos son similares.

Las colectinas son una familia de proteínas multiméricas que se forman por oligomerización de unidades idénticas. Llevan a cabo su reconocimiento mediante sus dominios CRD (del inglés *Carbohydrate Recognition Domain*, o dominio de reconocimiento de carbohidratos) al interactuar con motivos ricos en manosa, L-fucosa, N-acetil-glucosamina, N-acetilmanosamina. No reconocen galactosa ni ácido siálico, que son azúcares terminales en la mayoría de los carbohidratos que se encuentran en las células de los mamíferos. Sus principales funciones son la agregación de patógenos, opsonización y activación de la fagocitosis, inhibición del crecimiento microbiano, modulación de las respuestas inflamatorias y producción de citocinas.

Una colectina es la MBL (del inglés *Mannose Binding Lectin*, o lectina de unión a manosa). Se trata de una lectina tipo C secretada al torrente sanguíneo como un complejo multimérico, que se produce en particular en el hígado. La unidad funcional de MBL es un homotrímero; cada monómero consiste en un dominio aminoterminal rico en cisteínas. La oligomerización de la subunidades triméricas forma una estructura en forma de racimo, lo cual incrementa su avidez al permitirle unir carbohidratos repetidos, presentes en diversos patógenos. Se ha descrito su actividad a modo de opsonina. La MBL reconoce carbohidratos en *E. coli*, *Klebisella aerogenes*, *Neisseria meningitidis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Aspergillus fumigatus* y *C. albicans*. Aparte de las funciones generales de las colectinas, la MBL es capaz de activar el sistema del complemento al asociarse con las proteínas MASP, las cuales empiezan la escisión de los componentes iniciales de la vía clásica.

Las proteínas surfactantes SP-A y SP-D también son colectinas. Se sintetizan en los pulmones por células alveolares tipo II y células claras, e interactúan con carbohidratos y glicolípidos. A diferencia de la MBL, no activan al complemento, sólo actúan como opsoninas. La SP-A aumenta la expresión de receptores *scavenger* e incrementa la fagocitosis mediada por FcR y CR1 (del inglés *Complemente Receptor* 1, o receptor del complemento 1). La SP-A reconoce L-fucosa y N-acetilmanosamina, mientras que la SP-D reconoce glucosa, maltosa e inositol. Los surfactantes permiten el reconocimiento de microorganismos, entre los que se encuentran *Pseudomonas aeruginosa*, *P. carinii*, *A. fumigatus*, *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae* y *K. pneumoniae*.

Las ficolinas son proteínas séricas que tienen una estructura similar a la de las colectinas, pero difieren en sus sitios de reconocimiento (los cuales son de tipo fibrinógeno, en divergencia a los de los CRD de las colectinas), así como en sus ligandos (que suelen ser grupos acetilo, principalmente en la N-acetilglucosamina) (Figura 4-5).

Pentraxinas

Son una familia de proteínas formada por cinco monómeros que, desde la perspectiva evolutiva, son una especie de *anticuerpos* ancestrales. Existen pentraxinas *pequeñas* (la proteína C reactiva y el amiloide sérico P), y *grandes* (la proteína PTX3).

booksmedicos.org

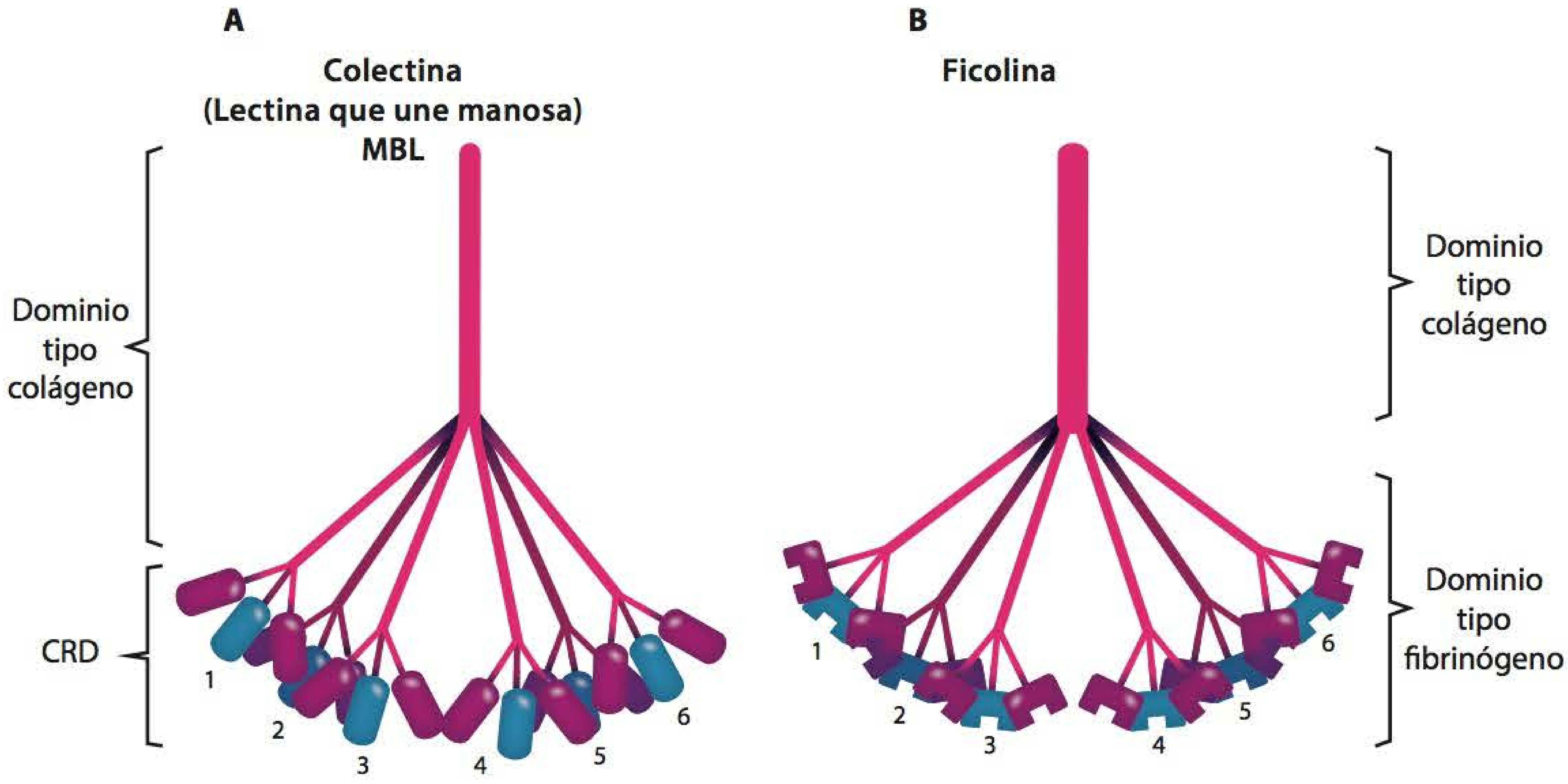


Figura 4-5. Comparación de las estructuras: A Colectina y B Ficolina.
Ambas poseen dominios tipo colágeno, en tanto que las ficolinas poseen además dominios tipo fibrinógeno. Las colectinas tienen regiones globulares que corresponden a los dominios de reconocimiento de carbohidratos.

La proteína C reactiva es producida en el hígado gracias al estímulo de citocinas como la IL-1 e IL-6, por lo que es característicamente una proteína de fase aguda. Se une a la fosfocolina; puede ligar a la C1q (debido a lo cual puede activar la vía clásica del complemento) y es reconocida por el FcRγ. Se une con alta afinidad a los residuos de fosfocolina de los carbohidratos expresados en virus, bacterias y hongos. Se une también a células necróticas o apoptóticas.

Siglecs

Las Siglecs (del inglés *Sialic Acid-Binding Ig-Like Lectins*, o lectinas similares a inmunoglobulinas con unión a ácido siálico) son lectinas que tienen dominios de inmunoglobulina en su estructura. Se expresan en las células de la respuesta inmunológica y participan en procesos de adhesión y fagocitosis. También regulan la respuesta inflamatoria, ya que expresan receptores inhibitorios. Una función importante es que pueden atenuar el daño tisular asociado a la activación por los DAMP.

Receptores para el Fc de los anticuerpos

Estos receptores reconocen *motifs* presentes en la llamada fracción cristalizable o Fc de los anticuerpos. Pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas, excepto el receptor de tipo II para la IgE, que forma parte de la superfamilia de lectinas de tipo C. Se han descrito siete tipos de receptores para las IgG; dos tipos para las IgE, y un tipo de receptor para la IgA, IgM e IgD.

La heterogeneidad de los receptores para el Fc no sólo es estructural, sino que también refleja diferencias en cuanto a su afinidad por los anticuerpos y por las funciones biológicas en las que participa. Los receptores para el Fc de los anticuerpos se expresan lo mismo en las células de la inmunidad innata que en los linfocitos B y T (Tabla 4-4).

La interacción de los receptores para el Fc con los anticuerpos origina señales de tipo estimulatorias o inhibidoras, pues varios de estos receptores tienen motivos intracelulares tipo ITAM o ITIM.

La activación celular que media se desencadena cuando dos de estos receptores se entrelazan a través de las inmunoglobulinas fijadas en cada uno y que, a su vez, están unidas con el antígeno de forma específica.

Algunas de las principales funciones efectoras mediadas por los receptores para el Fc son:

a) Endocitosis y fagocitosis.
b) Citotoxicidad mediada por anticuerpo.
c) Activación y desgranulación de células, con la consecuente liberación de mediadores inflamatorios.
d) Activación celular para la producción de mediadores inflamatorios lipídicos, citocinas y quimiocinas.

Células dendríticas

Las células dendríticas (DC) se ubican en la interfaz entre la respuesta inmunológica innata y la adaptativa. En su estado de inmadurez, las DC residen en

booksmedicos.org

Tabla 4-4. Receptores para el Fc de los anticuerpos

Receptor	Isotipo de anticuerpo	Células que lo expresan	Funciones
FcγRI (CD64) Receptor de alta afinidad	IgG1 e IgG3 en humano	Células dendríticas, macrófagos, granulocitos y linfocitos B	Fagocitosis y activación celular.
FcγRII-A (CD32a)	IgG1, IgG3, IgG2	Células dendríticas, monocitos, macrófagos, granulocitos y plaquetas	Receptor inhibitorio y atrapamiento de complejos inmunes en el centro germinal.
FcγRII-B (CD32b)	IgG1, IgG3	Macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos B y células cebadas	Receptor inhibitorio.
FcγRIII (CD16) Receptor de baja afinidad	IgG1, IgG3	Macrófagos, neutrófilos, células NK y células cebadas	Citotoxicidad media por anticuerpo y activación celular.
FcεRI	IgE	Células cebadas, basófilos y eosinófilos	Degranulación celular.
FcεRII (CD23) Receptor de baja afinidad	IgE	Eosinófilos, linfocitos B y T, neutrófilos y monocitos	Regulación de la producción de IgE en los linfocitos B y transporte de complejos inmunes con IgE a los centros germinales.
FcαRI (CD89)	IgA1, IgA2	Macrófagos, neutrófilos, linfocitos B y T, eosinófilos	Fagocitosis, citotoxicidad media por anticuerpo y activación celular.
FcμR	IgM	Macrófagos y linfocitos B y T	Atrapamiento
FcδR	IgD, IgG1	Linfocitos T y B	
FcRn	IgG1, IgG3, IgG4, IgG2	Células epiteliales y células endoteliales	Transporte de anticuerpos a la placenta y las lágrimas, transporte de complejos antígeno-anticuerpo al tejido linfoide de mucosas, y protección de la degradación de IgG en el plasma.
PIgR Receptor de poli-Ig	IgA2, IgA1, IgM	Células epiteliales	Transporte de anticuerpos al lumen intestinal, respiratorio y de tracto genitourinario (transcitosis).

tejidos periféricos; tras el contacto con un agente infeccioso estas células maduran y adquieren actividad coestimuladora, capacidad para procesar antígenos, expresar moléculas del MHC-II y migrar hacia el ganglio para presentar el antígeno a los linfocitos T específicos. La activación que las DC presentan tras el reconocimiento del patógeno está mediada sobre todo por los TLR. Dada la existencia de diferentes ligandos microbianos para los TLR, es posible que el tipo de DC que se activa dependa en buena medida del TLR que señaliza la célula.

En sentido amplio, se podría trazar una división en cuatro tipos de las células dendríticas: las convencionales, las células de Langerhans, las plasmocitoides (pDC) y las derivadas de los monocitos. Las células convencionales se especializan en el procesamiento y la presentación de antígenos. Este grupo comprende las células dendríticas migratorias generadas en la periferia, donde actúan como centinelas para después migrar a los ganglios linfáticos regionales a través de los vasos linfáticos aferentes. Estas células migratorias radican en especial en los ganglios linfáticos y se dividen en $CD11b^+$ (dérmicas o intersticiales) y $CD11b^-$, las cuales expresan CD103. Otra subpoblación de células dendríticas convencionales son las residentes en tejidos linfoides, como los ganglios, el bazo y el timo; estas células se pueden subclasificar por la expresión de marcadores CD4 y CD8α en DC $CD4^+$, DC $CD8\alpha^+$ y DC $CD4^-CD8\alpha^-$. Las DC $CD8\alpha^+$ son capaces de efectuar la presentación de antígenos cruzada en el contexto molecular MHC-I o II y son fundamentales para activar los linfocitos Tc $CD8^+$. Las DC $CD4^+$ y las DC $CD4^-CD8\alpha^-$ también pueden presentar antígenos en el contexto del MHC-I, pero parecen ser más eficientes en la presentación por medio del MHC-II. Las DC residentes en

booksmedicos.org

los tejidos linfoides no se trasladan a otros tejidos. En ausencia de infección permanecen en un estado de inmadurez respecto a las DC activadas.

Las células de Langerhans son otro tipo de DC que residen en la piel y migran a los ganglios linfáticos para presentar antígenos. A diferencia de las DC convencionales, que surgen de precursores de la médula ósea, las células de Langerhans derivan de una población mielomonocítica de la piel. Esta población precursora se origina a partir de macrófagos que se encuentran en el desarrollo embrionario y que tienen una proliferación dérmica intensa en los primeros días posteriores al nacimiento.

Las pDC son células quiescentes ampliamente distribuidas en el organismo. Se caracterizan por su capacidad para producir grandes cantidades de interferones tipo I, lo cual les otorga gran relevancia en las enfermedades virales. Expresan una serie de marcadores, entre otros Siglec-H y el antígeno estromal 2 de medula ósea. Su capacidad como APC es limitada.

En procesos inflamatorios, los monocitos circulantes pueden movilizarse con rapidez y diferenciarse a células con características típicas de las DC. Estos monocitos se diferencian por completo a DC en respuesta a factores de crecimiento, p. ej., GM-CSF (del inglés *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*, o factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos) *in vitro*, ligandos de TLR4 y bacterias *in vivo*. Al igual que las DC convencionales, estas células diferenciadas expresan CD11c, moléculas del MHC-II, CD24 y SIRPα (CD172a), e incrementan la expresión de DC-SIGN (CD209a). También poseen la capacidad de presentar antígenos, incluida la presentación cruzada.

Estudios recientes muestran la comunicación entre las DC y las células NK. Cuando se produce el contacto con el patógeno, las DC inmaduras comienzan a secretar TNF-α e IL-12; éstos promueven la activación de células NK y la consecuente interacción de tales citocinas con las DC inmaduras (i). En condiciones en las que la proporción de DCi/NK favorece a las DCi, dichas células maduran, se activan, continúan estimulando las NK e inician la respuesta adaptativa. Si, por el contrario, la densidad de células NK supera las DCi, éstas se vuelven susceptibles a los efectos líticos inducidos por las NK.

Linfocitos Tγδ

Identificados hace varios años, los linfocitos Tγδ parecen ser los encargados de la conexión entre la respuesta inmunológica innata y la respuesta inmunológica adaptativa. Representan 5% de los linfocitos T periféricos; su principal diferencia reside en que las dos cadenas que forman el TCR no están constituidas por los polipéptidos αβ. Esta subclase de linfocitos se activa de forma temprana en las infecciones y puede contribuir a una acción más efectiva de los macrófagos, ya que producen IFN-γ. También desempeñan efectos reguladores sobre los linfocitos B, NK y macrófagos, al controlar la respuesta tisular ante la infección y evitar que se generen lesiones en el órgano afectado. Los linfocitos Tγδ fetales abandonan el timo y se ubican en muchas superficies epiteliales. La primera oleada de activación ante una infección genera células productoras de IFN-γ ($V\gamma5^+$) (llamadas linfocitos T dendríticos epidérmicos), que desempeñan funciones cruciales en la epidermis. La segunda oleada tiene que ver con células productoras de IL-17 ($V\gamma6^+$) que se ubican en superficies epiteliales del pulmón, la lengua, el tracto genital y la cavidad peritoneal. Asimismo, existen células que producen IL-4, IFN-γ ($V\gamma1^+V\delta6^+$) y linfocitos γδ NKT, y que se localizan en los sitios donde se encuentran los linfocitos NKT.

Varios estudios revelan que los linfocitos Tγδ reconocen una serie de compuestos sintetizados por ciertas bacterias (entre éstas las micobacterias), los cuales constituyen estructuras esenciales de los seres vivos; por ejemplo, el isopentenil pirofosfato (IPP) y compuestos relacionados, como el prenil pirofosfato. Las micobacterias secretan IPP al medio extracelular y allí se asocian con una estructura presentadora aún no identificada. La presentación de estos antígenos no peptídicos no requiere procesamiento y es distinta a las observadas en el contexto molecular del MHC-I y II, o en los casos de antígenos ligados a CD1. Cuando se activan, los linfocitos Tγδ son capaces de destruir macrófagos infectados de modo similar al de los linfocitos Tc $CD8^+$; también tienen la capacidad de expresar a FasL en su superficie, con lo que podrían promover la apoptosis de otras células.

Neutrófilos y trampas extracelulares de neutrófilos (NET)

Los neutrófilos juegan un papel clave en la respuesta inmunológica innata contra patógenos. Estas células son reclutadas en el sitio de la infección durante el proceso inflamatorio y constituyen la primera línea de defensa. La presencia de microorganismos es detectada por los macrófagos residentes en los tejidos y otras células presentes a nivel local; entonces, los neutrófilos se activan y salen del espacio intravascular a los tejidos durante la respuesta inflamatoria.

La respuesta antimicrobiana de los neutrófilos se puede resumir en tres estrategias: a) fagocitosis y muerte intracelular del patógeno; b) degranulación del contenido y liberación de moléculas antimicrobianas en el sitio de la infección microbiana, y c)

booksmedicos.org

formación de NET. Esta última estrategia consiste en la liberación del contenido nuclear del neutrófilo (rico en histonas y proteínas citoplamáticas) al espacio extracelular (Tabla 4-5).

Las NET son eficaces para atrapar y matar patógenos como *S. flexeneri*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *Bacillus anthracis*, *C. albicans* y Leishmanias. También poseen efecto protector sin actividad microbicida, de modo que atrapan algunos patógenos pero no los destruyen; tal es el caso de *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae* y *Streptococcus* del grupo A.

Si bien es cierto que el contenido de proteínas y enzimas de las NET es el mismo que el liberado durante el proceso de degranulación de los lisosomas, hay características que le dan cierta ventaja a la producción de NET, entre éstas el confinamiento del patógeno; la baja en la difusión de las proteínas antimicrobianas (lo que optimiza su acción); la mengua del daño que pueden causar estas proteínas antibacterianas sobre las células en tejidos adyacentes, y la limitación de la respuesta inflamatoria a un área específica de acción.

Las NET son importantes para eliminar patógenos de gran tamaño; un ejemplo son las hifas de los hongos, las cuales, por su tamaño, no podrían ser eliminadas mediante fagocitosis. La formación de estas trampas extracelulares también se ha observado en otros granulocitos, como las células cebadas y los eosinófilos.

Tabla 4-5. Componentes con actividad antimicrobiana contenidos en las NET

Histonas (H1, H2A, H2B, H3, H4)
Azurocidina
Catepsina G
Mieloperooxidasa
Elastasa
Triptasa
Lactoferrina
Gelatinasa
Proteinasa 3
Actina
Miosina 9
LL37
Proteína potenciadora de la permeabilidad bacteriana (BPI)
Catalasa
DNA
Calprotectina

Resumen

La respuesta inmunológica innata es el primer mecanismo que se activa ante cualquier estímulo capaz de alterar la homeostasis del organismo. Las barreras anatómicas y fisiológicas son las primeras en actuar por medio de diferentes mecanismos físicos y químicos; la microbiota también ejerce un papel importante en la protección innata y en la maduración del sistema inmunológico.

A diferencia de los receptores de la inmunidad adaptativa, las células del sistema inmunológico innato tienen la capacidad de reconocer diferentes moléculas conservadas evolutivamente, gracias a la expresión de diversos receptores codificados en la línea germinal. Las moléculas reconocidas en la inmunidad innata son expresadas por diferentes microorganismos (patrones moleculares asociados a patógenos o PAMP) o en distintas situaciones, como daño tisular u otras situaciones patológicas (DAMP). El sistema inmunológico cuenta con una serie de receptores para el reconocimiento de estas moléculas (receptores de reconocimiento de patrones o PRR), los cuales activan varios mecanismos; en particular, la producción de mediadores inflamatorios (receptores tipo Toll, NOD, *scavenger*, lectinas tipo C), opsonización (lectinas), fagocitosis (lectinas y *scavenger*), quimiotaxis y activación del sistema del complemento (lectinas y pentraxinas), o una respuesta antiviral (tipo Toll y RIG).

De acuerdo con su localización, los receptores se pueden clasificar en citoplásmicos (receptores tipo NOD y RIG), membranales (receptores tipo Toll, *scavenger*, lectinas tipo C) y séricos (lectinas tipo C y pentraxinas).

Distintas poblaciones celulares participan de manera importante como parte de las barreras del organismo; en especial, las células dendríticas (las células presentadoras de antígeno por excelencia), y los linfocitos T con receptor γδ.

Lecturas sugeridas

Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(12):826-37.

Chu H, Mazmanian SK. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbal symbiosis. *Nat Immunol*. 2013;14:668-75.

Kagan JC, Magupalli VG, Wu H. SMOCs: supramolecular organizing centres that control innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:821-6.

Mildner A, Jung S. Development and function of dendritic cells. *Immunity*. 2014;40(5):642-56.

Schlee M. Master sensors of pathogenic RNA–RIG-1 like receptors. *Immunobiology*. 2013:1322-35.

Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S24-32.

booksmedicos.org

Capítulo 5

Sistema del complemento

Eduardo Ferat Osorio • Lourdes Arriaga Pizano • Armando Isibasi Araujo

Introducción

Contenido del capítulo

Componentes del sistema del complemento
Vías de activación del complemento
Interacción del complemento con otros sistemas
Fagocitosis mediada por el complemento
Regulación del complemento
El complemento y la respuesta inmunológica adaptativa
Alteraciones en las concentraciones de los componentes del complemento
Sistema del complemento en enfermedades
El complemento en el tejido adiposo
Diagnóstico de trastornos del complemento
Modulación farmacológica del sistema del complemento
Lecturas sugeridas

Tradicionalmente el sistema inmunológico se divide en respuestas innata y adquirida. La primera involucra la acción de células encargadas de reconocer y reaccionar ante un estímulo estresante, esto es, una condición que amenace o altere el estado de homeostasis. La segunda es el resultado de la interacción entre las APC (del inglés *Antigen Presenting Cells* o células presentadoras de antígenos) y los linfocitos. El sistema del complemento forma parte de la respuesta inmunológica innata y lo conforman un conjunto de proteasas y factores solubles distribuidos por todo el organismo, sintetizados y secretados por diferentes células ante diversos estímulos que incluyen citocinas y hormonas. Sus funciones incluyen:

a) Opsonización, que facilita la destrucción de agentes patógenos por fagocitosis.
b) Acción citolítica (mediante desequilibrio osmótico), que permite la eliminación de bacterias, células dañadas y transformadas.
c) Potenciar la respuesta inflamatoria (con anafilotoxinas y agentes quimioatrayentes).
d) Depuración de complejos inmunológicos (complejos antígeno-anticuerpo, o Ag-Ac).

El complemento se reconoció por primera vez en el siglo xix, cuando los microbiólogos Paul Ehrlich, Jules Bordet y George Nuttall descubrieron las funciones bactericidas de la sangre contra el bacilo del ántrax. En el primer cuarto del siglo xx ya se tenían identificados los primeros cuatro componentes del complemento y, en 1954, Pillemer descubrió la vía de la properdina o vía alterna del complemento. En 1978 se describió la vía de las lectinas. El complemento fue descrito como un componente plasmático termolábil (se inactiva al exponerse a 56 ºC durante 30 minutos) que incrementa las propiedades antibacterianas de los anticuerpos. De ahí el nombre de *complemento*. Además de la eliminación de los patógenos, el sistema del complemento participa en la vigilancia inmunológica, la homeostasis, la regulación de la respuesta inflamatoria, la regeneración tisular, la angiogénesis, la movilización de las células madre, el desarrollo del sistema nervioso central y el control de la implantación embrionaria.

booksmedicos.org

Componentes del sistema del complemento

El sistema del complemento incluye más de 30 proteínas solubles o de superficie dentro de las que se incluyen proteasas y receptores de superficie como los PRR (del inglés, *Pattern Recognition Receptor* o Receptores de Reconocimiento de Patrones), cuyas características generales se resumen en la Tabla 5-1.

Algunas de estas moléculas se denominan componentes y, por ello, se designan con la letra C y un número para identificarlos (C1 al C9). Estos componentes suelen ser zimógenos. Para activarse requieren escindir una porción proteica de bajo peso molecular (identificada con la letra *a* [p. ej., C4a]) de una de mayor peso molecular (identificada con la letra *b* [C4b]). En un inicio la excepción a esta nomenclatura era C2, pues C2a era el fragmento de mayor peso molecular y C2b el de menor; sin embargo, varios autores proponen la eliminación de dicha excepción. Cuando uno de estos fragmentos se inactiva (por hidratación, por ejemplo) se agrega la letra *i* antes de la C (iC3b). Cabe mencionar que la numeración de estos componentes corresponde a su descripción inicial en la

Tabla 5-1. Proteínas del sistema del complemento

Nombre	Composición	Sintetizado por	Fragmentos activos	Derivados inactivos	Receptores	Actividad
C1	C1q	Células epiteliales del intestino				Reconoce a Fc de IgM y algunas IgG.
	C1r	Hígado				Rompe a C1s.
	C1s	Hígado				Rompe a C2 y C4.
C2		Hígado	C2a			Formación del C3 convertasa de la vía clásica y la de las lectinas.
			C2b			
C3		Hígado	C3a		CR1(CD35) CR3(CD18/11b) MAC-1 ICAM-1 CR4 CR2 (CD21)	Anafilatoxina Opsonina Aclaramiento Ag-Ac Fagocitosis
			C3b	iC3b		Formación del C3 convertasa de la vía alterna y del C5 convertasa (común).
				C3dg		
C4		Hígado	C4a		CR1	Opsonina
			C4b			Activación del C3 por vía clásica y de lectinas.
C5		Hígado	C5a			Anafilatoxina quimioatrayente. Adhesividad entre MAC-1 e ICAM-1.
			C5b	SC5-9		Formación inicial del MAC.
C6		Hígado		SC5-9		Citotoxicidad mediada por el MAC.
C7		Hígado		SC5-9		Citotoxicidad mediada por el MAC.
C8		Hígado		SC5-9		Citotoxicidad mediada por el MAC.
C9		Hígado		SC5-9		Citotoxicidad mediada por el MAC.
Factor B		Hígado	Ba			
			Bb			Formación del C3 convertasa de la vía alterna.

(*continúa*)

booksmedicos.org

Tabla 5-1. **Proteínas del sistema del complemento (*continuación*)**

Nombre	Composición	Sintetizado por	Fragmentos activos	Derivados inactivos	Receptores	Actividad
Factor D/ adipsina		Adipocitos				Activación del factor B.
Factor P / properdina						Estabilizador de C3bBb en la vía alterna.
MBP/MBL		Hígado				Reconoce polisacáridos. de bacterias o virus.
C4bBP		Hígado				Inhibidor de C4b.
Factor H	Glucoproteína plasmática (200-300 μg/mL)	Hígado			Glucosamino-glucanos de células propias	Favorece la rotura de C3b por FI.
Factor I						Genera iC3b, inactivando así a C3b
C1INH						Inhibe a C1 de la vía clásica y a las MASP de la vía de las lectinas.
CD35/CR1						Cofactor de factor I para generar iC3b. Inhibe la formación de C3bBb.
CD46/MCP						Cofactor de factor I para generar iC3b.
CD55/DAF						Disocia a C3 convertasa e inhibe la formación de C3bBb.
CD50						Inhibe la formación de C5b-9 (MAC).
Proteína S/ vitronectina				SC5b-9		Inhibe la formación del MAC.
Clusterina						Inhibe la inserción del MAC en la membrana.
Clusterina						Inhibe la C5 convertasa de la vía alterna y la formación del MAC.

llamada vía clásica, y no necesariamente es consecutiva para las otras vías.

Por otro lado, se encuentran factores como el CD55 o DAF (del inglés *Decay-Accelerating Factor*, o factor acelerador de decaimiento), el factor B, el factor P (o properdina), el factor H y las glucoproteínas plasmáticas, formadas por 20 CCP (del inglés *Control Complement Protein*, o proteínas de control del complemento). Éstas se numeran de CCP1 a CCP20 a partir del extremo aminoterminal (*N*-terminal). También hay enzimas como las MASP (del inglés *Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Proteases*, o serin-proteasas asociadas a la lectina que une manosa). Se han descrito las MASP-1 y MASP-2 que forman, junto con la MBL (del ingés, *Mannanan-Binding-Lectin* o Lectina que une manosas), el complejo con el que se inicia la vía de las lectinas.

Por último, entre las moléculas funcionalmente relevantes están los receptores a los componentes del complemento. Varios de éstos se mencionan en la Tabla 5-2.

VÍAS DE ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

Existen tres vías de activación del complemento: la clásica, la alterna y la vía de las lectinas (Figura 5-1). Todas estas vías se diferencian por el tipo de moléculas que inician la cascada de activación, y todas generan C3 convertasa activa, que varía en su conformación de acuerdo con la vía a la que se asocia. La C3 convertasa de las vías clásica y de las lectinas está conformada por C4bC2bC3b; mientras que la de la vía alterna es C3bBbC3b. Se da así la activación de C5 y, a partir de la formación de C5b, se inicia el

booksmedicos.org

Tabla 5-2. Receptores a componentes del complemento

Receptor	Otros nombres	Ligandos	Tipo de célula que lo expresa	Funciones
C1R	Receptor del complemento tipo 1 CD35	• C3b • iC3b • C4b	• Monocitos/macrófagos • Neutrófilos, linfocitos T y B	• En fagocitos funcionan como opsoninas. • En eritrocitos favorecen el aclaramiento de complejos Ag-Ac por el hígado.
C2R	Receptor del complemento tipo 2 CD21	• C3b • iC3b • C3d • C3dg	• Linfocitos B • Células dendríticas foliculares • Células epiteliales	• En linfocitos B es parte (junto con CD19 y CD81) del correceptor B y favorece la respuesta de reconocimiento al antígeno. • En células dendríticas foliculares favorece el atrapamiento de complejos Ag-Ac en la zona marginal.
C3R	Receptor del complemento tipo 3 Mac-1 CD11bCD18	• iC3b • ICAM-1	• Monocitos/macrófagos • Neutrófilos • Células cebadas • NK	• Opsonización • Migración de fagocitos (monocitos y neutrófilos) al reconocer a ICAM-1 de células endoteliales.

MAC (del inglés *Membrane Attack Complex*, o complejo de ataque a membrana).

La vía clásica se inicia por la activación del complejo C1, ya sea por la unión de C1q de manera directa sobre la superficie del patógeno, o a través del reconocimiento de complejos antígeno-anticuerpo. La vía de las lectinas se activa por el reconocimiento de residuos de manosa en la superficie de bacterias o virus, por medio de la MBL y la ficolina. La vía alterna se inicia cuando un componente del complemento,

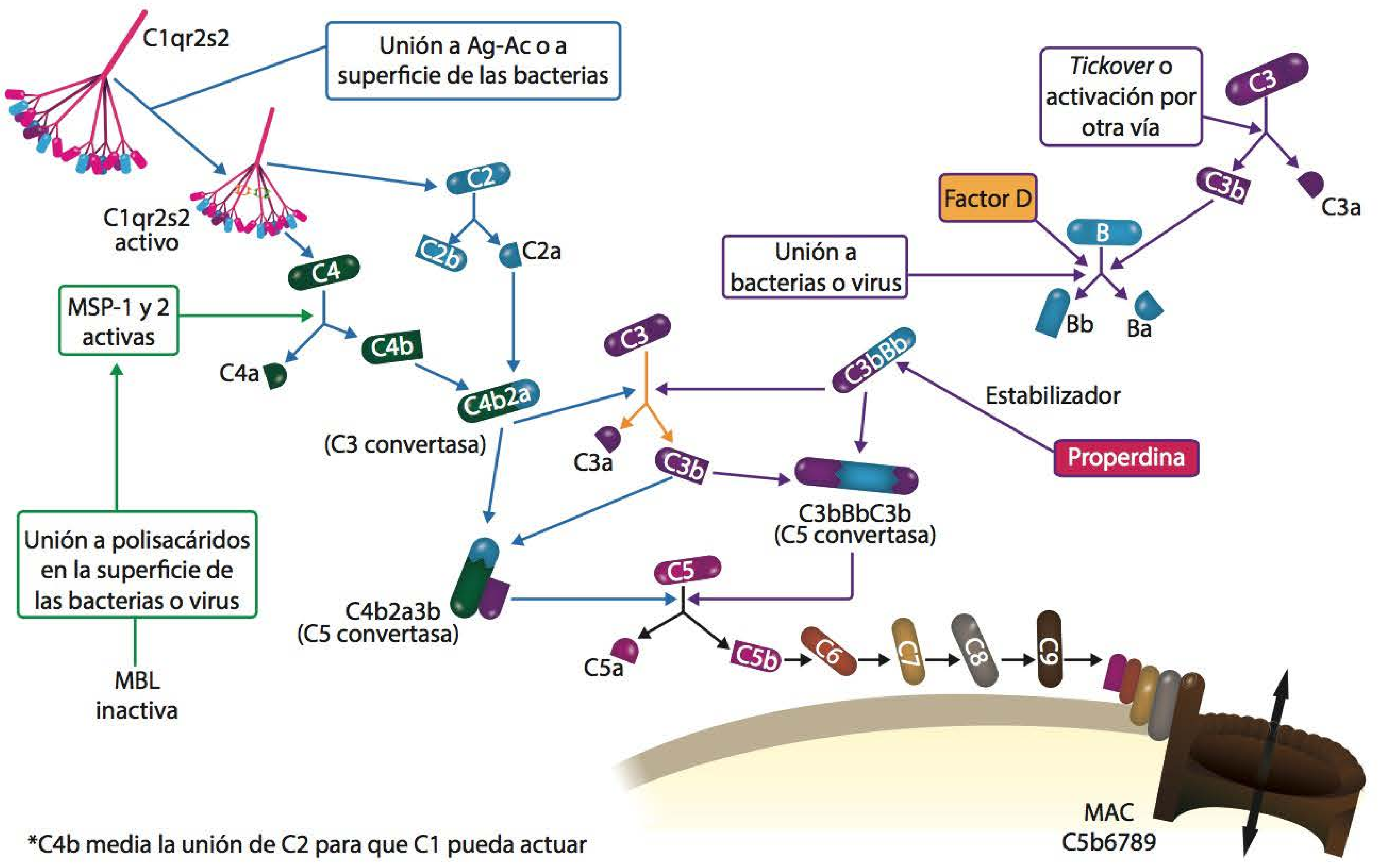


Figura 5-1. Cascadas del complemento

Las diferentes vías por las que se activa el complemento: clásica, alternativa y la de las lectinas, dependen primordialmente de la activación secuencial de proteasas (las vías se identifican por el color de las flechas conectoras: azul = vía clásica; lila = vía alternativa; verde = vía de las lectinas; naranja: vía común donde convergen las C3 convertasas; negro, vía común de C5 convertasa y MAC o complejo de ataque de membrana). Todas las vías producen una versión de la C3 convertasa (C4b2a para la vía clásica y de lectinas; C3bBb para la vía alternativa), que activa a C5 y a la formación de MAC.

booksmedicos.org

C3, se activa de forma espontánea y se une a la superficie de un patógeno.

Si bien la primera vía descrita fue la denominada clásica, el resto de las vías son evolutivamente más antiguas. Los componentes C3 y el factor B se pueden encontrar desde los hemicordados hasta los mamíferos. Las cinasas MASP y MBL se ubican a partir de los urocordados, mientras que los componentes de la vía clásica (como la respuesta inmunológica adaptativa) sólo están en vertebrados.

Vía alterna

La vía alterna requiere en un inicio cuatro proteínas: C3, factor B, factor D y factor P, cuya activación no necesita anticuerpos ni C1, C2 o C4. Al reconocer de modo directo los componentes de los microorganismos, tiene un papel muy importante en las etapas tempranas de las infecciones y en el sistema inmunológico de los recién nacidos. La vía alterna está activada continuamente en bajo grado (estado de reposo), pero se amplifica en presencia de infecciones. En estado de reposo (o sin amplificación), se escinde de modo continuo el C3 plasmático, lo que forma C3b (o *tickover mechanism*). La concentración de C3 es de 1.2 mg/mL y consiste en una molécula formada por dos cadenas, una α y otra β, unidas por múltiples puentes disulfuro. De la primera cadena se obtiene el fragmento C3a que se unirá a su receptor C3aR. Si C3b no se une a la superficie de algún microorganismo, se hidroliza en específico en su enlace tioéster y forma el llamado C3b inactivo (iC3b). Por otro lado, la forma activa del factor D circula de manera continua en la sangre en bajas concentraciones. Si este factor D se une al complejo C3b, determina la rotura del factor B en factores Ba y Bb. Esto da lugar al complejo C3bBb, que tiene actividad de C3 convertasa, en la que la fracción Bb se encarga de la escisión de C3 y propicia así la perpetuación del circuito. Sin embargo, en estas condiciones de reposo la vida media de C3b es tan corta que no se forman complejos C3bBb y no se crea una nueva C3 convertasa.

Entonces, la vía alterna amplificada depende del aumento de la vida media de C3b cuando se une a componentes de la superficie de bacterias grampositivas y gramnegativas (en especial los polisacáridos de la pared bacteriana), a virus, células infectadas por virus, hongos, protozoarios, parásitos y células neoplásicas. En tales condiciones, el complejo C3b se une de modo eficiente al factor B, que al unir al factor D, libera a Ba, da lugar a la fracción Bb y se constituye la C3bBb convertasa. Ésta es una C3 convertasa que fragmenta C3 en C3a y C3b . Las superficies bacterianas propician la unión del factor P a C3bBb, para formar C3bBbP, que es una C3 convertasa más estable (Figura 5-2). Así, se propicia la generación del factor C3bBb3b que, además de amplificar el circuito como C3 convertasa, tiene

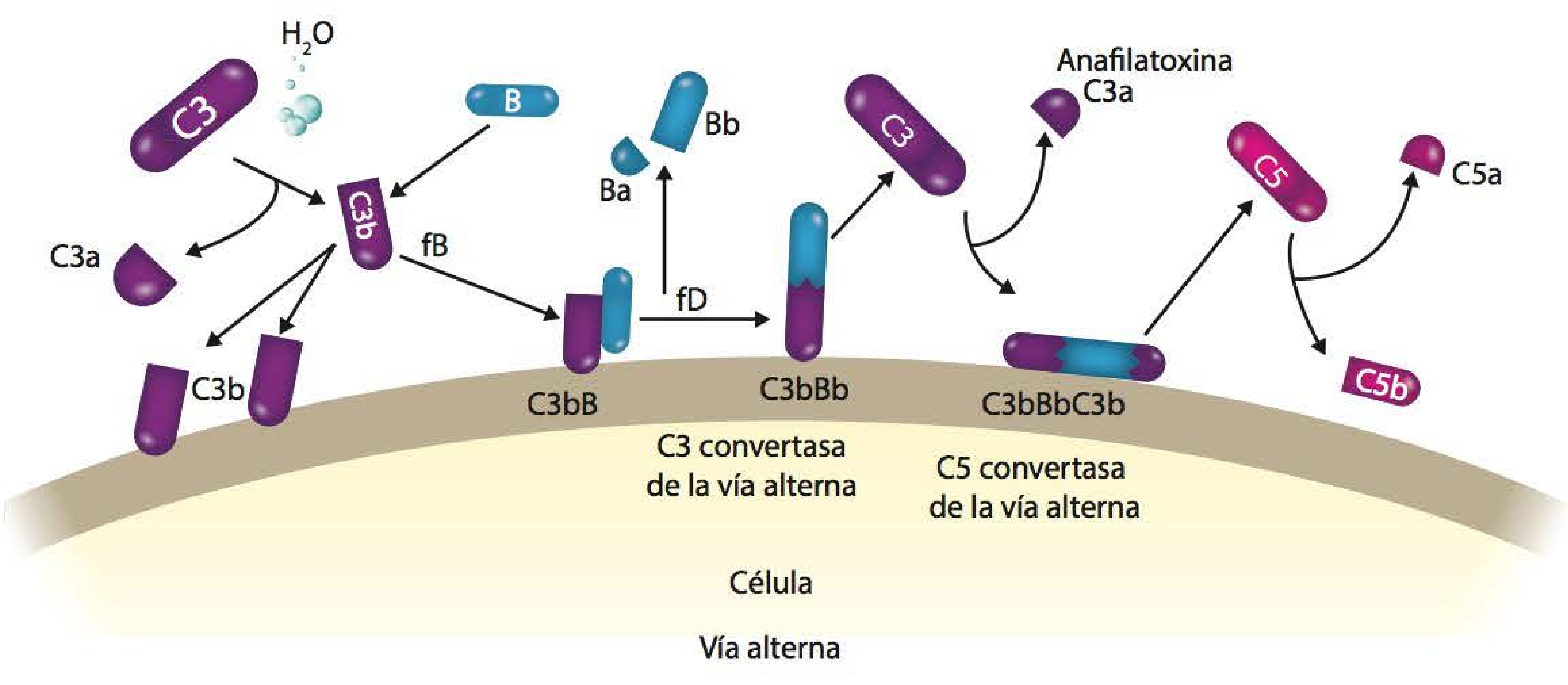


Figura 5-2. Activación alternativa
C3b (generado espontáneamente en plasma o por la vía clásica) se une directamente a la superficie de bacterias o virus. C3b unida a estas superficies une al Factor B que puede ser entonces cortado por el Factor D. Se forma así el complejo C3bBb que tiene actividad de C3 convertasa y que es estabilizada al unirse el factor P (Properdina). La liberación de más C3b lleva a la formación del complejo C3bBbC3b, que tiene actividad de C5 convertasa, con lo que se genera a la anafilatoxina C5a y a C5b.

booksmedicos.org

actividad de C5 convertasa, con lo que puede iniciar la fase lítica. Cabe señalar que el factor P puede también unirse a linfocitos T apoptóticos, lo que resulta en la activación del complemento y, por tanto, en la opsonización y fagocitosis de estas células. Se propone que el hecho anterior protege contra reacciones inflamatorias graves o autoinmunes.

Vía de las lectinas

La vía de las lectinas también es independiente de los anticuerpos y su activación es casi inmediata. Su principal función es favorecer la opsonofagocitosis. Se inicia con la colectina MBL o MBP (del inglés *Mannose Binding Protein*, o lectina de unión a manosa), una proteína dependiente del Ca^{2+} sintetizado en el hígado y detectable en sitios de inflamación, en particular en secreciones epiteliales (como las de intestino delgado y vagina), aunque también en riñones, timo y amígdalas. La MBL posee un dominio para el reconocimiento de carbohidratos (CRD), mediante el cual puede unirse a manosas o *N*-acetilglucosaminas que están expuestas en la superficie de los patógenos. Una vez unida puede activar a C1r y C1s. En los vertebrados, estos azúcares se encuentran cubiertos de ácido siálico, que impide la activación del complemento a través de MBL, como un mecanismo protector. La MBL también se activa al unirse a ligandos que no están compuestos de azúcares, por ejemplo, los fosfolípidos (en el caso de *Neisseria* spp) y el DNA de las células apoptóticas.

Los valores de MBL en una persona sana son de alrededor de 1000 ng/mL y no son afectados por la edad, el ciclo circadiano o el ejercicio. Durante la inflamación, su incremento no excede de 3 a 4 veces el valor basal, y la deficiencia de MBL se define cuando sus concentraciones son menores de 500 ng/mL. Las concentraciones mínimas para activar la cascada del complemento son de 300 a 400 ng/mL. La MBL tiene seis cabezas globulares e integra complejos en la circulación con las MASP, entre éstas las MASP-1, MASP-2 y MASP-3, lo mismo que una forma truncada de las MASP-2 llamada MAP19. Cuando la MBL se une a la superficie del patógeno, las MASP-1 y MASP-2 y se activan para romper a C4 y C2 y crear la C3 convertasa: C4bC2b (Figura 5-3).

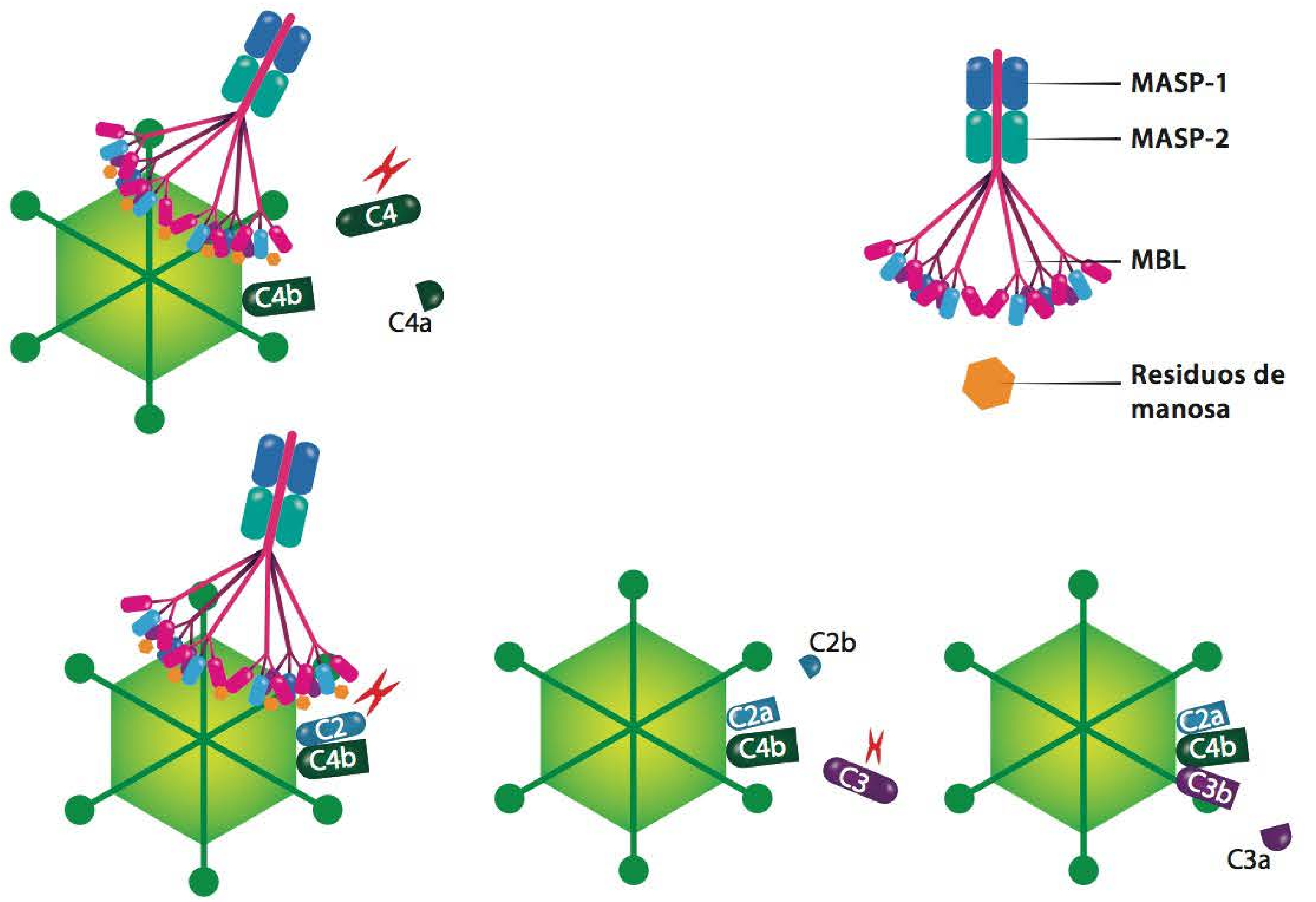


Figura 5-3. Activación de vía de las lectinas
MBL se une a los residuos de manosa u otros carbohidratos. Esto activa a las serin-proteasas MASP-1 y MASP-2 que a su vez pueden romper a C4 y a C2 (que se une a C4b vía la porción que será C2a) para formar la C3 convertasa C4bC2a, que al unir a C3b formarán a la C3 convertasa de alta eficiencia C4bC2aC3b. MASP (MBL - *Associated Serine Protease*), MBL (*Mannan Binding Lectin*)

booksmedicos.org

Por otro lado, las ficolinas son capaces de iniciar la vía de las lectinas. Existen tres tipos, llamadas ficolina-1 (M-ficolina), ficolina-2 (L-ficolina) y ficolina-3 (H-ficolina o antígeno Hakata). Las proteínas surfactantes A y D (SP-A, SP-D), lo mismo que la MBL, pertenecen a la familia de las colectinas, pero no son capaces, como la MBL, de activar el complemento.

Vía clásica

La activación de la vía clásica depende de la formación de un complejo antígeno-anticuerpo con IgM o de dos complejos (adyacentes) con IgG, ya sea IgG1, IgG2 o IgG3. El primer componente de esta vía es el complejo C1, que circula en el suero en forma inactiva y está constituido por una proteína llamada C1q, compuesta por seis subunidades idénticas con cabezas globulares y colas semejantes a las del colágeno, y dos moléculas de cada uno de los zimógenos C1r y C1s (Figura 5-4). Es necesario que primero se active C1q al unir cada una de sus dos fracciones globulares a diferentes fragmentos cristalizables (Fc) de anticuerpos adyacentes. Por esta razón, se requiere que los complejos antígeno-anticuerpo contengan IgM pentamérica, o bien, si están formados por IgG, deben estar cercanos y de preferencia sobre la membrana de un microorganismo, aunque también puede ocurrir la activación de C1 cuando varios complejos solubles de antígeno-anticuerpo quedan atrapados, por ejemplo, en el glomérulo.

Cuando se activa, la C1q favorece la autoproteólisis de las C1r que, a su vez, activan a C1s, cuya proteólisis expone sus dominios catalíticos que constituyen una serin-proteasa.

La C1s proteoliza a C4 para conformar C4b (fragmento grande activo). Ésta se une covalentemente a azúcares de la superficie del patógeno por medio de la exposición de un enlace tioéster. La C4b, en presencia de Mg^{2+}, se une no-covalentemente a C2 y la hace susceptible de rotura por C1s, para formar C2a, otra serin-proteasa. Se integra entonces el complejo C4b2a, que es la C3 convertasa de la vía clásica. Esta C3 convertasa fragmenta grandes cantidades de C3 plasmática y forma la opsonina C3b (que se une a la superficie del patógeno), y la anafilatoxina C3a (que inicia una respuesta inflamatoria local). La C3b favorece la fagocitosis al opsonizar patógenos; así se beneficia la formación de C3b2a3b, una convertasa de mayor eficiencia (Figura 5-5).

También es posible que se active la vía clásica de manera independiente de los anticuerpos. Se observó que las señales de peligro como la PCR (Proteína C reactiva), las proteínas virales, el β-amiloide, los polianiones como el lipopolisacárido bacteriano (LPS), el DNA y el RNA bacterianos, los fragmentos

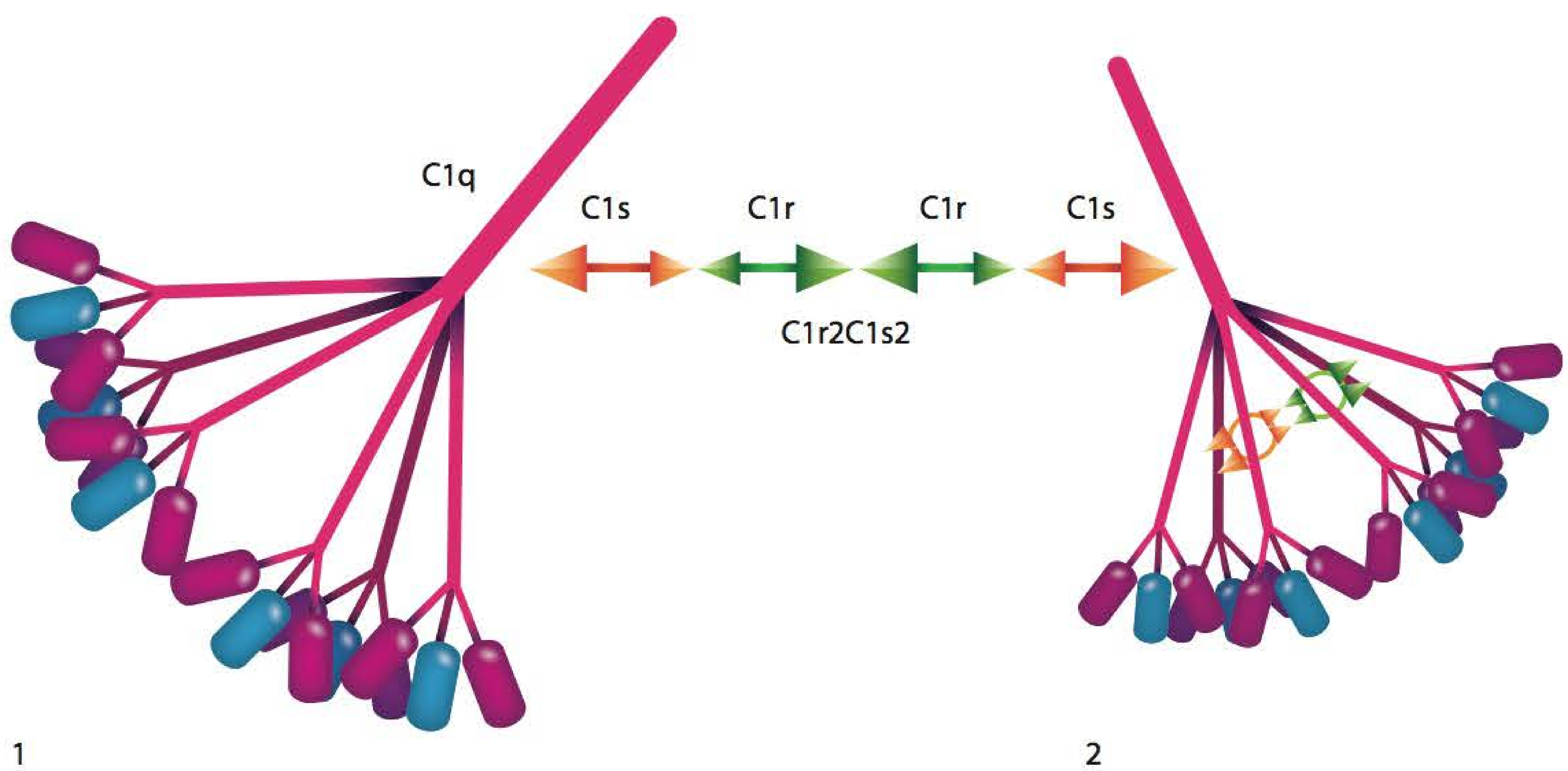


Figura 5-4. Estructura C1
1. C1q es una proteína compuesta por seis subunidades idénticas con cabezas globulares y colas semejantes a colas del colágeno. 2. Una vez activa C1q, favorece la autoproteólisis de la C1r que a su vez activa a C1s, cuya proteólisis expone sus dominios catalíticos que constituyen una serin-proteasa. Así C1 completo es C1q y en su centro cada uno de los zimógenos C1r y C1s entre sus subunidades.

booksmedicos.org

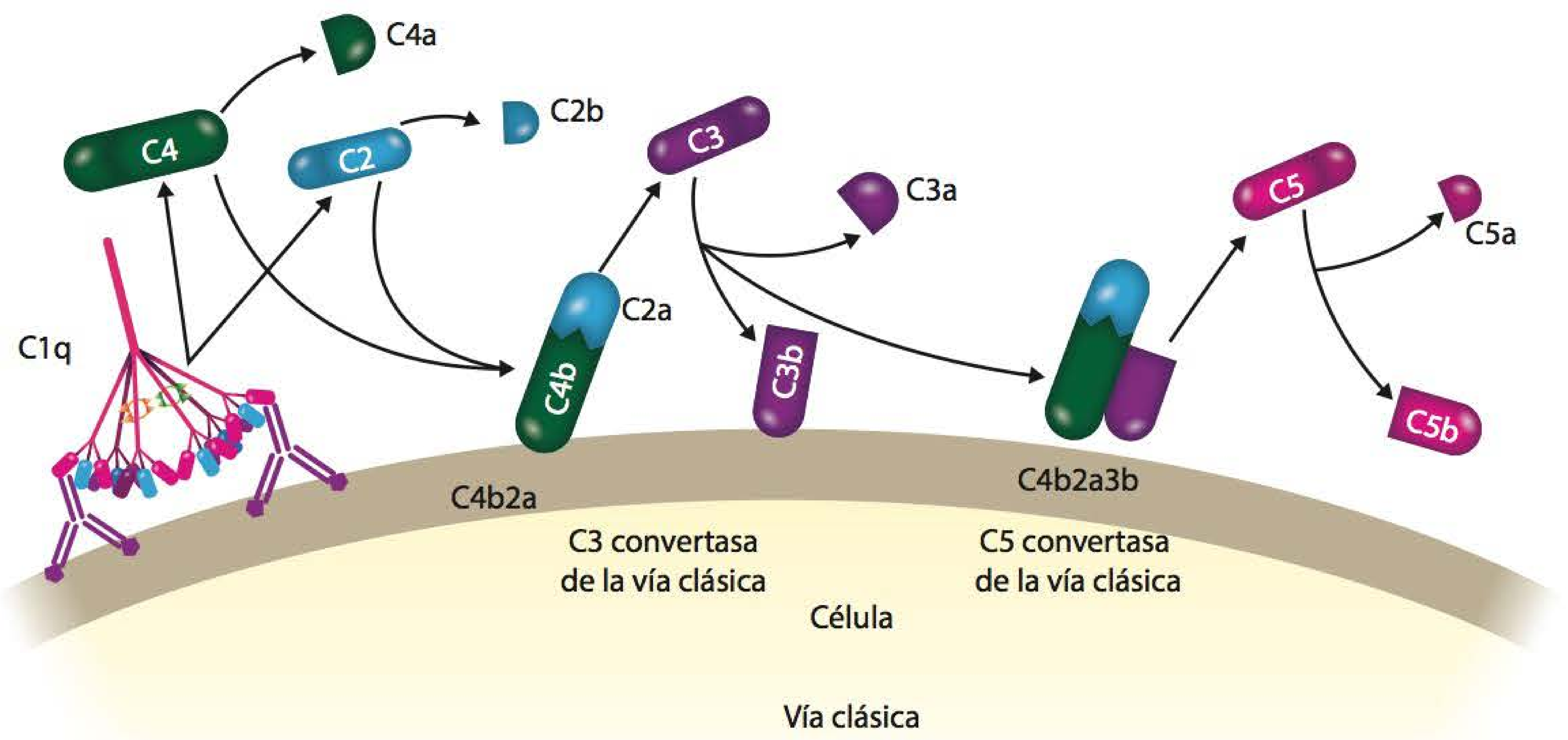


Figura 5-5. Activación de la vía clásica
Al unirse el complejo C1 a la superficie de los patógenos o a las fracciones Fc de anticuerpos unidos a membranas, la fracción C1s (que se encuentra en el centro de C1) rompe a C4, generando C4a y C4b, que se une a la membrana de patógenos. C4b une C2, que también es cortado por C1s, generando C2a y C2b. La unión de C4bC2a activa a la proteasa que es C2a y rompe a C3 en C3a y C3b. El C3b se une al complejo previo y forma a C4bC2aC3b, que es una C3 convertasa de alta eficiencia que seguirá activando a C3.

mitocondriales, las células necróticas y apoptóticas, y el amiloide P son capaces de inducir la activación de la vía clásica del complemento. Otra posibilidad es que se active por complejos inmunológicos (p. ej., IgG e IgA), lo mismo que por la unión a bacterias, levaduras, células infectadas por virus, proteína A, factor de veneno de cobra, polisacáridos y tejido dañado.

La C3 convertasa y el MAC

Ya se mencionó que la formación de C3 convertasa es el punto en el que convergen las tres vías. Tanto la convertasa C4b2a de las vías clásica y de las lectinas, como la convertasa C3bBb de la vía alterna, tienen la misma actividad e inician los mismos procesos que rompen C3 en C3b y C3a. Si no se inactiva por hidrólisis, la C3b se une de modo covalente a las moléculas adyacentes en la membrana del agente patógeno, por medio de su enlace tioéster. La C3 es la proteína del complemento más abundante en el plasma y la presencia de C3b en la superficie del patógeno favorece la destrucción de éste por células fagocíticas. La C4b y C3b se adhieren a los complejos inmunológicos o a las bacterias mediante uniones covalentes, y la opzonización de estas células por C4b, C3b o algunos de sus fragmentos ulteriores (p. ej., iC3b) facilita la transportación y el aclaramiento en el sistema reticuloendotelial. De hecho, los complejos inmunológicos activados por el complemento y las células opsonizadas interactúan con la CR1 de los eritrocitos mediante la unión con C3b y C4b, son transportados al hígado y entregados a las células de Kupffer y a la zona marginal del bazo, para ser fagocitadas por macrófagos y células dendríticas. En cuanto a las células apoptóticas, éstas unen C1q, que tiene un papel fundamental en la eliminación de las mismas.

Hay receptores para iC3b en fagocitos y células dendríticas (p. ej., el CR1, CR3 y CR4) que pueden mediar la fagocitosis de microorganismos recubiertos con este fragmento. La C3b interactúa con el CR1 en los fagocitos y ayuda a la fagocitosis. El CR1 también está presente en linfocitos B y tiene actividad de cofactor para lograr la degradación de iC3b a C3dg, fragmento que interactúa con el CR2 en linfocitos B y en células dendríticas. A su vez, la C3dg se degrada en la C3d, que permanece unida al antígeno, y en la C3g, que se libera por medio de la acción de proteasas. La C3d tiene la capacidad de interactuar con el CR2 para modular la respuesta inmunológica adaptativa hacia algún antígeno específico. El fragmento iC3b y el producto final del C3b, la C3d, se unen al CR2 y tienen una importante tarea en el control del ciclo celular de los linfocitos B. El principal cometido

booksmedicos.org

de la interacción del CR2 con los linfocitos B es disminuir el umbral de activación de estas células. Los linfocitos B también expresan CR1; se sugiere que CR1 media la inhibición de señales en los linfocitos B por medio del bloqueo de su receptor, lo que ocasiona que se inhiban la proliferación y la diferenciación de éstos hacia células plasmáticas, lo mismo que la producción de anticuerpos. La C3b inactiva se une a las integrinas CR3 y CR4; la CR3 se expresa en células mieloides y favorece la fagocitosis de partículas opsonizadas con iC3b. La CR4 se expresa en células mieloides y linfoides y es un receptor de partículas opsonizadas por iC3b.

El siguiente paso en la vía del complemento es la activación de la C5 convertasa que, ya sea en la vía clásica o en la de las lectinas, se integra por la unión de C3b a C4b2b, para conformar C4b2b3b. En el caso de la vía alterna, la C5 convertasa se crea por la unión de la C3b a la C3 convertasa para formar C3b2Bb. El depósito continuo de la C3b favorece la generación de la C5 convertasa, que, finalmente, convierte el componente C5 en C5b, lo que inicia el MAC y destruye los patógenos susceptibles, por ejemplo, las bacterias gramnegativas.

Los componentes tardíos del complemento se ensamblan para integrar el MAC, que creará un poro en la membrana del patógeno de cerca de 10 nm. Esta fase inicia con la C5 convertasa (ya sea C4b2a3b o C3bBb3b), que fija mediante la C3b a C5, y rompe por medio de las serin-proteasas C2a o Bb, lo que da lugar a dos fragmentos, C5a y C5b. Este último se une no covalentemente a la C3b de la C5 convertasa. Una vez unida al complejo, la C5 se une a la C6 y la C7 para conformar la C5b67. Ésta puede unirse a las membranas y a la C8, constituida por dos proteínas, C8β y C8α-γ. La C8β se une a la C5b del complejo C5b67 y permite que la C8α-γ, hidrofóbica, se inserte a la membrana e induzca la polimerización de 10 a 16 moléculas de C9 en una estructura de anillo denominada MAC, que posee una cara externa hidrofóbica (que se asocia a la bicapa lipídica) y un canal interno hidrofílico con un diámetro de 100 Å, que permite el libre paso de solutos (como enzimas del tipo de las lisozimas y agua), lo que culmina con la destrucción de la célula eucarionte o del patógeno (Figura 5-6).

Sin embargo, el MAC en las células endoteliales ejerce efectos no citolíticos al inducir la expresión de moléculas de adhesión y al liberar quimiocinas y otros mediadores; entre éstos, el factor activador de plaquetas que activa el proceso de coagulación. Lo anterior favorece la formación del complejo protrombinasa y contribuye a modificar el tono vascular, lo que promueve la liberación de prostaglandina I2 y

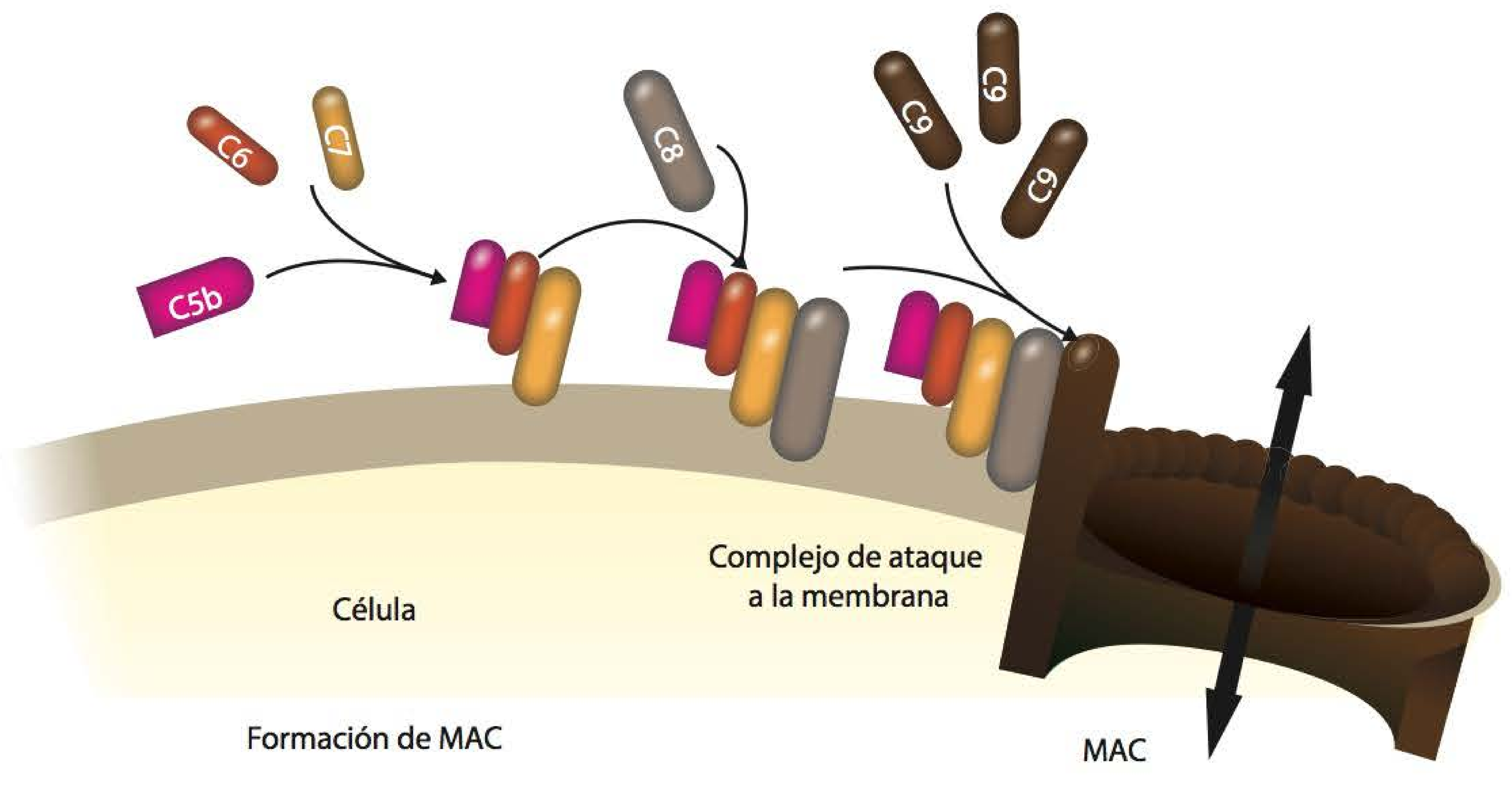


Figura 5-6. Ataque de membrana
C5b une a C6 y C7 y forman a C5b67 que puede unirse a membranas y a C8, que se inserta en la membrana e induce la polimerización de 10 a 16 moléculas de C9 en una estructura de anillo denominada MAC, que permite el libre paso de solutos y agua, lo que destruye a la célula.

booksmedicos.org

tromboxano A2 de las células endoteliales. Además, el CR1, la MCP y el factor H catalizan la rotura del factor C3b unido por el factor I para producir iC3b.

Interacción del complemento con otros sistemas

Hace poco se identificaron diferentes interacciones del complemento con otros sistemas, entre éstos el de la coagulación que, por medio de la trombina, es capaz de dividir la C3 y C5 en modo, dosis y tiempo dependientes, para formar C3a y C5a. Por su parte, la C5a estimula la expresión del factor tisular. Las MASP-2 pueden activar la protrombina e inducir la formación del coágulo; también se describió que la MBL y las ficolinas se unen a fibrinógeno y fibrina. La properdina, además de las funciones mencionadas, es capaz de iniciar la activación de la vía alterna al interactuar con la C3 convertasa de la superficie o con antígenos microbianos. Otro hallazgo reciente es que se requieren las MASP1/3 para la actividad normal de la vía alterna del complemento. Las MASP1/3 rompen el zimógeno del factor D en forma activa que se encuentra en el plasma. Además, los factores de la cascada de coagulación, el factor Xa, el factor XIa y la plasmina, son capaces de dividir la C3 y la C5. El factor XIIa puede activar C1q. El inhibidor de C1 inhibe la vía endógena de la coagulación. La C5a induce la actividad del factor tisular en células endoteliales. Se detectó una comunicación cruzada entre el receptor de anafilatoxina C5aR y el factor tisular. Las células fagocíticas (macrófagos y polimorfonucleares) son capaces de dividir la C5 en su forma activa C5a.

Fagocitosis mediada por el complemento

Varios componentes del complemento pueden *marcar* los patógenos para facilitar la acción de los fagocitos; a esto se le llama opsonización. Las células fagocíticas reconocen C3b en las superficies de los patógenos mediante receptores del complemento (CR) expresados en los fagocitos. Existen cinco tipos de CR; el mejor caracterizado es CR1 (CD35), que se expresa en macrófagos y polimorfonucleares, y se une a C3b. El reconocimiento de C3b por CR1 media la degradación de C3b a iC3b, C3c y C3dg por el factor I. Además del reconocimiento de C3b en las superficies del patógeno, se requiere la acción de otros activadores de macrófagos (como C5a) para que induzca la fagocitosis por medio de la unión con su receptor. Asimismo, la fibronectina y la C3a, al unirse con su receptor, apoyan la fagocitosis. Otros receptores (por ejemplo, CR2 [CD21], CR3 [CD11b:CD18] y CR4 [CD11c:CD18]) se unen a formas inactivas de C3b que permanecen unidas al patógeno. El iC3b es el principal ligando de CR3 y CR4 y es capaz de inducir la fagocitosis. La fagocitosis por parte de monocitos y macrófagos también es estimulada por C1q. Recientemente se determinó la importancia de esta proteína para favorecer, a través de su dominio globular, la unión con fosfatidilserina (PS) expuesta en la membrana celular y la eliminación de células apoptóticas.

Regulación del complemento

Todos los componentes del complemento se activan de manera espontánea a una tasa baja en plasma y, a veces, se unen a las células del huésped, lo que puede tener consecuencias dañinas. Por ello se requiere una serie de proteínas reguladoras que controlen las cascadas del complemento en diferentes puntos (Figura 5-7). Estas proteínas, denominadas RCA (del inglés *Regulators of Complement Activation*, o reguladores de la activación del complemento), pueden: a) interferir con la polimerización de subunidades, o b) interferir con la actividad enzimática, ya sea al competir por los sustratos o al inducir la hidrólisis e inactivación de los componentes del complemento activados con anticipación.

Así, dado que en las células del huésped se activa en forma constante y de bajo nivel la vía alterna del complemento, estas células expresan RCA unidos a la membrana, que incluyen CD46 o MCP (del inglés *Membrane Cofactor of Protein*, o proteína cofactor de membrana), CD55 (o DAF) y CD35 (o CR1).

El CD46 y el CD35 actúan como cofactores para la rotura por hidrólisis mediada por el factor I de C3b a iC3b (para formar C3c y C3dg), y por el de C4b a iC4b.

El CD35 acelera la disociación de C3bBb en forma similar a la del factor H (un RCA soluble), y también disminuye la estabilidad de la C3 convertasa de la vía clásica y de la lectinas (C4bC2a), con lo que acelera la disociación. Además, otro RCA soluble, la C4BP (del inglés *C4b-binding protein*, o proteína unidora de C4b) también puede bloquear la formación de la C3 convertasa de la vía clásica.

El factor H, el CR1 y el DAF inhiben la formación de la C3 convertasa de la vía alterna (C3bBb), al

booksmedicos.org

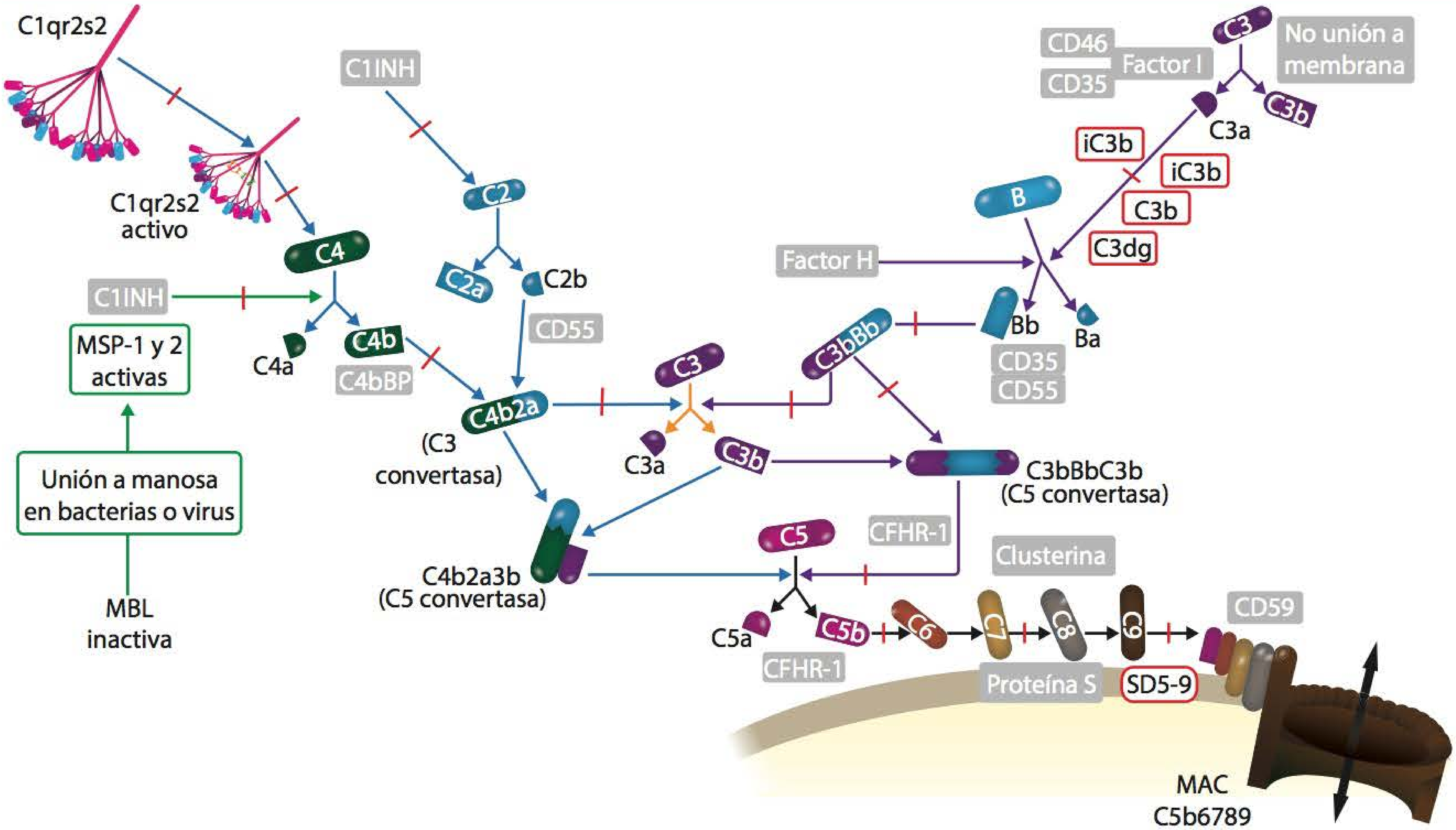


Figura 5-7. Control de las vías de complemento
Existen diversos puntos de control en las vías de complemento, dependientes de los RAC de membrana como CD35, CD46 y CD55, que desestabilizan a las C3 convertasas, o que como cofactores del Factor I inducen la formación de iC3b, el cual también puede producirse cuando C3b no se une a membrana y es hidrolizado. C4bBP inhibe como CD55 a la C3 convertasas de la vía clásica. C1INH inhibe tanto a C1 como a las MASP. CFRH-1 impide la acción de C5 convertasa de la vía alterna y también puede impedir la formación del MAC, como también lo hacen la proteína S, la clusterina y CD59 (Con líneas rojas se marcan los puntos de inhibición en los que ejercen su efecto las proteínas reguladoras (en óvalos grises). (En recuadros rojos aparecen los productos de inhibición).

desplazar Bb de C3b. El CR1 expresado en células en circulación actúa como un receptor que facilita la remoción de complejos de C3b/C4b opsonizados y de patógenos circulantes.

En la vía clásica, la activación de la C1 está controlada por un inhibidor de la serin-proteasa plasmática o serpina (C1INH). El C1INH se une de forma irreversible a la C1r:C1s y la disocia de la C1q, por lo que limita el tiempo durante el cual la C1s puede cortar a la C4 y la C2, lo mismo que limita la activación espontánea de la C1 en plasma. El C1INH inactiva también las MASP-1 y MASP-2, lo mismo que la quinina, los sistemas fibrinolíticos y los factores de coagulación, como XII y IX.

El MAC es regulado por vitronectina, también llamada proteína S, que se une al C5b-7 e interactúa con la C9 para formar SC5b-9, lo que inhibe la polimerización. La clusterina (del inglés, *clusterin*) es otro regulador del complemento que actúa a nivel de la C7 del componente C5b-7, y previene la inserción del complejo a la membrana. Además, se une a la C8 y la C9, lo que inhibe la polimerización de la C9.

De manera reciente, se describió otro regulador denominado CFHR-1 (por sus siglas en inglés *CFH-related protein-1*), que inhibe la convertasa de la C5 de la vía alterna y se une a la C5 y el C5b-6 para prevenir la formación del MAC. El CD59 es otro regulador que inhibe la asociación de la C9 con el C5b-8 para prevenir la formación del C5b-9.

El complemento y la respuesta inmunológica adaptativa

La interacción de linfocitos T con las APC ocasiona, entre otras acciones de la respuesta inmunológica, la regulación positiva y la liberación de componentes de la vía alterna del complemento (entre éstos C3, factor B y factor D) por ambos tipos celulares. El resultado es el incremento de la fuerza de activación inducida por linfocitos T por medio del reconocimiento de

booksmedicos.org

C3a y C5a por sus respectivos receptores. Lo anterior estimula la proliferación y disminuye la apoptosis de células linfoides. Estas anafilatoxinas se unen a sus respectivos receptores en las APC, inducen la liberación de citocinas e incrementan la expresión de moléculas coestimuladoras (por ejemplo, B7), por lo que la respuesta inmunológica de los linfocitos T se amplifica y genera una respuesta de tipo Th1. Los linfocitos T reguladores, o Treg, expresan C3aR y C5aR e inhiben la función de los linfocitos T. Este último hecho se ha relacionado con el desarrollo de ciertas enfermedades; se observó que el bloqueo farmacológico de C3aR y C5aR en linfocitos Treg de modelos murinos aumenta la función inhibidora (tanto *in vivo* como *in vitro*) de los linfocitos Treg y es capaz de resolver la colitis autoinmune y de prolongar la sobrevida de injertos de piel alogénicos.

Efectos de C3a, C4a y C5a en la respuesta inflamatoria

Las moléculas C3a, C4a y C5a, tras unirse a su receptor, generan una respuesta inflamatoria local. La más estable es la C5a y su actividad biológica específica es mayor. Las tres inducen la contracción del músculo liso e incrementan la permeabilidad vascular. Además, la C5a y C3a actúan en células endoteliales e inducen la expresión de moléculas de adhesión, el reclutamiento de anticuerpos, el complemento y la fagocitosis en el sitio de infección. También favorecen la llegada de las APC a los ganglios linfáticos locales (otra forma de activación de la respuesta inmunológica adaptativa por parte del complemento), activan los mastocitos de las submucosas y favorecen la liberación de histamina y TNF-α. La C5a actúa en neutrófilos y monocitos para aumentar su adherencia a las paredes de los vasos, su migración a los sitios de depósito de antígeno y su capacidad para ingerir partículas, además de que incrementa la expresión del CR1 y CR3. La C3a y C5a, una vez liberadas en el plasma, son metabolizadas con rapidez por las carboxipeptidasas plasmáticas que actúan en la arginina carboxiterminal y las dividen en partículas menos potentes: C3aDesArg y C5aDesArg; esta última contribuye a la inflamación local mediante su unión con los receptores C5aR.

La C5 es una molécula de 190 kDa que es precursora de la C5a y C5b. El efecto de la C5a inicia tras la unión con su receptor C5aR. Entre sus efectos más reconocidos se encuentra la quimiotaxis de leucocitos en condiciones que incluyen sepsis, artritis reumatoide, asma, isquemia-reperfusión y enfermedad inflamatoria intestinal. Hace poco se describió un segundo receptor de C5a, el C5aL2 (por sus siglas en inglés *C5a-like receptor 2*). El C5aL2, lo mismo que C5aR, es una proteína transmembranal que forma parte de la familia de las proteínas G asociadas a la membrana. Se expresa en neutrófilos, células dendríticas inmaduras, macrófagos, linfocitos, monocitos, adipocitos y fibroblastos, así como en células del hígado, corazón, músculo liso, pulmones y bazo. Es receptor de C5a y de su producto de degradación C5aDesArg, y se coexpresa con C5aR. A diferencia del C5aR, que se expresa en la superficie celular, el C5aL2 también lo hace en las vesículas intracelulares. Este receptor es regulado negativamente por el C5aR y el LPS, y positivamente por IFN-γ y noradrenalina (entre otros) en varios tipos celulares, y depende de la actividad de moléculas como Sphk1 (por sus siglas en inglés *Sphingosine kinase* 1), una enzima esencial para la fagocitosis. El C5aL2 ha mostrado tener funciones pro y antiinflamatorias. Su papel como inductor de la respuesta inflamatoria se demostró en modelos murinos. El C5aL2, tras la unión con su ligando C5a, parece incrementar la producción de IL-6, TNF-α y la expresión de CR3 en neutrófilos.

La HMGB1 (del inglés *High Mobility Group Box 1*) una proteína intracelular que tiene un papel importante en la respuesta inflamatoria, se libera vía C5aL2 mediante la señalización de las MAPK o protein-cinasas activadas por mitógenos. La liberación de HMGB1 en los macrófagos $C5aL2^{-/-}$ es atenuada por la estimulación con LPS, lo que indica que la liberación de esta proteína proinflamatoria depende de la integridad del C5aL2. Uno de los mecanismos implicados en la acción antiinflamatoria del C5aL2 es la remoción activa de fragmentos del complemento del medio extracelular, con lo que previene la activación por medio del C5aR. En un modelo experimental, la unión de la C5a con el C5aL2 induce la internalización del complejo y la degradación endosomal de la C5a; luego, el C5aL2 regresa a la superficie celular. Otro posible mecanismo sobre el efecto antiinflamatorio del C5aL2 es la formación de un complejo con β-arrestina-1, que resulta en la inhibición de ERK1/2; tal mecanismo aún está en investigación. Las discrepancias en relación con los efectos pro y antiinflamatorios no son necesariamente excluyentes, ya que en los experimentos se utilizaron especies, tipos celulares y modelos experimentales distintos.

La activación intravascular del complemento puede causar una lesión intensa al endotelio por la adherencia de células polimorfonucleares mediante moléculas de adhesión (como CD11b/CD18) y por la expresión de P-selectina favorecida por la C5a en las células endoteliales, lo que genera mayor daño a la microvasculatura. El daño se produce mediante

booksmedicos.org

la producción y liberación de H_2O_2 por parte de los polimorfonucleares. La producción de H_2O_2 va seguida de la generación de O_2 en las células endoteliales. El O_2 reacciona con el Fe^{3+} de la ferritina dentro de las células endoteliales, lo que causa la reducción a Fe^{2+} y que se libere en el citosol de éstas. La interacción de Fe^{2+} con H_2O_2 en las células endoteliales resulta en la formación del radical HO.

Se encontraron neutrófilos y C5a en aspirados bronquiales de pacientes con lesión pulmonar aguda y con síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, lo que sugiere que la presencia de C5a en pulmones está relacionada con el reclutamiento de células polimorfonucleares en el compartimiento alveolar, y que esto favorece el desarrollo de la lesión pulmonar. A pesar de lo anterior, aún no se ha definido el papel de la C5a en la generación de respuesta inflamatoria en el pulmón.

En un modelo de ALI (del inglés *Acute Lung Injury*, o lesión pulmonar aguda) generada por la administración de LPS, no se logró identificar C5a en el lavado bronquial. En el mismo estudio se consiguió producir ALI después de la administración de LPS intratraqueal en murinos $C5^{-/-}$, del mismo modo que en modelos $C5^{+/+}$. Lo anterior sugiere que la ALI inducida por LPS es independiente del complemento. Algunas de las explicaciones que se ofrecen son que en los pulmones hay altos niveles de C1INH y de surfactante A, lo que limita la activación del complemento, o que existen insuficientes cantidades de proteínas del complemento en los alveolos para generar los niveles necesarios de C5a.

Hace poco se propuso que el desarrollo de la ALI está relacionado con la liberación de C5a, luego de que se activa el complemento como resultado de la presencia de LPS o de complejos inmunes de IgG, y su unión con C5aR y C5L2. Esto activa células polimorfonucleares y macrófagos para facilitar la formación de NET (del inglés *Neutrophil extracellular traps* o trampas extracelulares de neutrófilos). Las histonas extracelulares derivadas de las NET pueden perpetuar el daño tisular y agravar el daño pulmonar.

Alteraciones en las concentraciones de los componentes del complemento

Las anormalidades en la función del sistema del complemento (asociadas a deficiencias o activación excesiva de los componentes y las proteínas reguladoras) pueden ser responsables de la aparición de síndromes patológicos.

La presencia de la MBL en el suero durante el nacimiento apoya la noción de su papel fundamental en la respuesta inmunológica innata contra múltiples patógenos. La MBL está implicada en la regulación del proceso inflamatorio mediante su capacidad de inducir o inhibir la secreción de citocinas, y también en la fagocitosis mediada por opsoninas. La MBL, junto con la C1q y el factor surfactante pulmonar A, facilitan la fagocitosis de bacterias, por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis*.

Los niveles plasmáticos bajos de MBL se asocian con mayor susceptibilidad a infecciones y mal pronóstico. La causa puede ser la mutación de uno o dos de los alelos de MBL, que se estima se presenta entre 30 y 40% de las poblaciones analizadas. Por fortuna, nuestro sistema inmunológico es redundante; eso explica por qué en muchos de tales casos no se incrementa la frecuencia de infecciones. Cuando las MASP-1/3 son deficientes, la activación del factor D circulante no se lleva a cabo y, por tanto, no se logra la activación de la vía alterna del complemento. La deficiencia genética de MBL se ha observado en lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. La deficiencia de MBL y/o de MASP-1/3 está involucrada en alteraciones de la coagulación y el desarrollo de falla orgánica en presencia de infecciones. En pacientes que tienen deficiencia de C3 o de las moléculas que catalizan el depósito de C3b, se puede observar incremento en la susceptibilidad a la infección por bacterias gramnegativas (*Neisseria* spp y *Haemophilus influenzae*) y grampositivas (*Streptococcus pneumoniae*). Esta tendencia a infectarse es ocasionada por las propiedades líticas de C3 en el suero y por su capacidad opsonizante.

La deficiencia de C3, C5 y properdina está implicada en la predisposición a desarrollar glomerulonefritis aguda por *Streptococcus* β-hemolítico, una enfermedad relativamente común y autolimitada que, en ocasiones, puede provocar falla renal. La deficiencia de los componentes C5 a C9 se ha asociado con la susceptibilidad a infecciones por *Neisseria*, meningocócicas y otitis media purulenta.

La deficiencia de C1INH produce edema angioneurótico hereditario, que se caracteriza por la activación espontánea de los componentes del complemento y la producción excesiva de C4 y C2. Entre los factores derivados de esto se encuentra la C2quinina, un producto de la fragmentación de C2a que causa edema excesivo en tejidos como la tráquea, lo que ocasiona insuficiencia respiratoria que puede provocar la muerte del paciente. La bradicinina también se produce en exceso en esta enfermedad a

booksmedicos.org

consecuencia de la falta de inhibición de otra proteína, la calicreína, también regulada por C1INH. Tal situación se puede corregir con terapia de reemplazo de C1INH. El dolor abdominal relacionado con la deficiencia de C1INH amerita una mención especial, pues lo padecen hasta 25% de los pacientes con esta alteración; su causa es el edema submucoso en la cavidad abdominal, en especial en el intestino delgado. Los síntomas de estos pacientes son náusea, vómito y dolores abdominales de tipo cólico. A la exploración es posible encontrar resistencia muscular involuntaria y rigidez de abdomen, lo que puede suscitar que se consideren otro tipo de alteraciones abdominales, y que se realice al paciente una laparotomía innecesaria. Por lo general, los traumatismos menores, la instrumentación odontológica, la menstruación, el estrés o el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden desencadenar dolor asociado a la deficiencia de C1INH. El diagnóstico lo sugieren la cronicidad del dolor y los episodios recurrentes, además de que las manifestaciones abdominales suelen ser precedidas de manifestaciones cutáneas y de las vías aéreas (edema laríngeo).

Los factores H e I son reguladores de la vía alterna del complemento. Si alguno de éstos falta o es disfuncional, la activación de la vía alterna carece de control y se produce una deficiencia de C3 y otros componentes del complemento. El factor I es una serin-protesa del suero capaz de inhibir la conversión de C3b a iC3b mediante la proteólisis. La iC3b es dividida en los fragmentos C3dg y C3c por acción del factor I, con la ayuda de cofactores como el factor H. Este último es producido principalmente por el hígado, y después por las células endoteliales y mesangiales. El factor H regula la activación de la vía alterna del complemento al competir con el factor B para unirse con C3b; actúa como cofactor para el factor I en la rotura de C3b, lo que reduce la estabilidad de la convertasa de C3bBb y acelera la disociación de C3b y Bb. Además de su actividad reguladora en plasma, el factor H es la única molécula que regula de modo negativo la activación de la vía alterna en estructuras que carecen de otro tipo de reguladores de superficie; por ejemplo, la membrana basal del glomérulo renal. El factor H contribuye a la protección de las superficies celulares, como las células endoteliales. El factor I rompe el componente C4b de la convertasa de C4bC2a en presencia de un cofactor plasmático, la proteína unidora de C4b (C4b-*binding protein*). Este cofactor también puede inactivar a C3b en menor proporción. La deficiencia del factor I favorece las infecciones bacterianas piógenas ubicuas.

Sistema del complemento en enfermedades

Es evidente que la respuesta inmunológica innata forma parte de la fisiopatología de varias enfermedades. En ocasiones, la activación del complemento se genera de modo indiscriminado o los sistemas de regulación del complemento son insuficientes para controlarlo, lo que puede ocasionar daño tisular. Las enfermedades asociadas con alteraciones del complemento se pueden dividir según la activación de éste o la regulación defectuosa de su actividad, ya sea sistémica o local. En general, las alteraciones de la actividad del complemento pueden producir alteraciones casi en cualquier lugar del organismo; sin embargo, destacan las enfermedades neurológicas, alérgicas, vasculares, renales e infecciosas.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurológico que se caracteriza por la pérdida de la memoria inmediata y de otras capacidades mentales. Las células gliales y las neuronas pueden sintetizar proteínas del complemento y el número de éstas aumenta en situaciones de daño cerebral y en procesos neurodegenerativos. En la enfermedad de Alzheimer se incrementa la producción de las proteínas del complemento. El C1q y el MAC colocalizan con las placas amiloides y con los ovillos neurofibrilares; los agregados del péptido β-amiloide tienen la posibilidad de activar la vía clásica del complemento por medio del C1q, y la vía alterna mediante su unión con la C3b.

La deficiencia del inhibidor de la C1 se asocia con el desarrollo del HAE (del inglés *Hereditary Angioedema*, o angioedema hereditario), aunque esta enfermedad se asocia en especial con el aumento de la generación de quinina y no con el sistema del complemento; es uno de sus componentes el que da inicio al proceso patológico.

La hemoglobinuria paroxística nocturna, también conocida como síndrome de Marchiafava-Micheli, es una anemia hemolítica ocasionada por un defecto en la membrana del eritrocito. Se trata de un desorden hematológico que se presenta rara vez, es crónico y se caracteriza por hemólisis con exacerbaciones agudas que producen anemia y causan riesgo de trombosis venosa. Es secundaria a una mutación somática del gen *pig-a* que codifica a una proteína de la membrana celular localizada en el cromosoma X; en consecuencia, no se produce la enzima glucosil-fosfatidilinositol (GPI) en las células sanguíneas maduras, entre éstas leucocitos, eritrocitos o plaquetas, por lo que no son capaces de unir proteínas como CD55 y CD59 a la

booksmedicos.org

superficie de la célula. Por lo regular, dicha unión las protege de la acción del complemento, ya que la CD55 regula la formación y estabilidad de las C3 y C5 convertasas, mientras que la CD59 bloquea la formación del MAC. Los eritrocitos de estos pacientes tienen capacidad reducida para regular el complemento y pueden desarrollar lisis intravascular con hemólisis grave y la consecuente trombosis. La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad en la que la activación del complemento no depende de la acción de los anticuerpos, sino, en esencia, de elementos que pertenecen a la vía alterna del complemento. Se le denomina nocturna porque la hemólisis se presenta durante el sueño, aunque no necesariamente es paroxística. Es posible que se presenten dolores abdominales y de la región lumbar, cefalea y disnea debido al síndrome anémico de estos pacientes. Una vez que se sospecha del padecimiento, es mandatorio demostrar la deficiencia de GPI en el paciente mediante citometría de flujo; además, debe solicitarse una biometría hemática completa para evaluar la cuenta leucocitaria, plaquetaria y eritrocitaria. También se requiere determinar la lactato deshidrogenasa, las bilirrubinas y la haptoglobina, que son marcadores bioquímicos de hemólisis; por último, deben determinarse las reservas de hierro, y realizar aspirado de médula ósea, biopsias y estudios de citogenética.

Enfermedades renales

El riñón es un órgano capaz de producir factores del complemento en células del parénquima renal. Algunos componentes del complemento que se producen en los glomérulos son C1q y el factor D. El C1q, que se sintetiza en particular en células mononucleares y epiteliales, tiene un papel crucial en el aclaramiento de los complejos inmunes y los cuerpos apoptóticos en el riñón. Los túbulos renales expresan los componentes de los complementos C2, C4, C3 y factor B. A diferencia del glomérulo, que se encuentra más expuesto a los elementos del complemento producidos en el hígado y que circulan en el plasma, los túbulos se encuentran más restringidos a esta exposición y, por tanto, sintetizan sus propias proteínas del complemento. Quizás esto se debe a la exposición frecuente de bacterias en el tracto urinario que pueden ascender hasta el riñón. Las células epiteliales glomerulares, endoteliales, mesangiales y las de los túbulos proximales tienen la capacidad de secretar C3 en grandes cantidades. Por otro lado, los túbulos renales son relativamente deficientes en reguladores del complemento, lo que explica la vulnerabilidad del túbulo renal al ataque del complemento. En los casos de los pacientes portadores de la deficiencia hereditaria de la C3, son usuales las infecciones recurrentes bacterianas y la glomerulonefritis. La activación del complemento en el riñón favorece la inflamación y el desarrollo de diferentes tipos de glomerulonefritis, como la nefritis lúpica, la nefropatía por IgA, el síndrome de Goodpasture o ANCA (del inglés *Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody*, o inducida por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos).

En el caso del síndrome de Goodpasture se depositan complejos inmunes en la membrana basal glomerular, y el complemento exacerba la lesión mediada por anticuerpos a través de la vía clásica del complemento. Ésta, a su vez, aumenta la respuesta inflamatoria al producir C5. La deficiencia del factor H se asocia con la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II y las infecciones bacterianas, debido a la incapacidad de regulación de la C3 en la circulación, así como con el síndrome de HELLP (anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia), una complicación de la preeclampsia/eclampsia. La deficiencia del factor I se asocia con infecciones bacterianas y síndrome urémico hemolítico atípico. Tal como ocurre con el factor H, esto conlleva alteraciones en la regulación de la C3 en el caso de las infecciones y, en el del síndrome, la activación de la vía alterna en el riñón.

Los síndromes de microangiopatía trombótica pueden ser hereditarios o adquiridos y se presentan lo mismo en adultos que en niños. El inicio se da en forma gradual o súbita. Se caracterizan clínicamente por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y falla orgánica. Las características patológicas incluyen daño vascular, que se manifiesta por trombosis capilar y arteriolar con anormalidades en el endotelio y en la pared del vaso sanguíneo. Entre estos síndromes se ha descrito el HUS (del inglés *Hemolytic-uremic syndrome*, o síndrome urémico hemolítico), caracterizado por falla renal predominante y mediado por el complemento. Este síndrome se describió en 1975 como un trastorno familiar, y en 1981 se descubrió que la causa de la enfermedad era la deficiencia del factor H. Más tarde se encontraron asociaciones entre mutaciones del gen que codifica para el factor H y esta microangiopatía.

Otras mutaciones de los factores del complemento también facilitan el incremento de la activación del sistema a través de la vía alterna en pacientes con síndrome de microangiopatía trombótica. Dichos pacientes presentan un descontrol en la activación de la vía alterna del complemento, lo que implica la activación espontánea de C3 a C3b y su depósito en diferentes tejidos, lo que auspicia la formación del MAC (C5b-9) y la lesión de las células donde se crea este complejo. La forma hereditaria de esta enfermedad

booksmedicos.org

puede deberse a una pérdida de la función de un gen regulador (por ejemplo, CFH, CFI o CD46), o bien a la ganancia de la función de un gen efector (como CFB o C3). Además de la alteración genética, es posible que haya una deficiencia funcional del factor H como resultado de la producción de anticuerpos en contra de este factor, lo que resulta en la forma adquirida, que constituye 10% de los casos. Estos pacientes se caracterizan por padecer hipertensión y lesión renal aguda. Su tratamiento se basa en una terapia con un inhibidor de la C5 y la C5b, eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado. Dicho tratamiento tiene varios inconvenientes; entre otros, la posibilidad de que se desarrolle infección meningococémica y su costo elevado.

Lupus eritematoso sistémico

En el lupus eritematoso sistémico (LES), los anticuerpos del paciente reaccionan en contra de varios componentes intra y extracelulares, lo que ocasiona lesiones renales, dermatológicas y tisulares. En términos generales, la enfermedad autoinmune significa la presencia de autoanticuerpos o de linfocitos T que reaccionan contra los antígenos propios. Hay diferentes situaciones desencadenantes de la expresión de anticuerpos contra el mismo organismo; entre éstas, edad avanzada, infecciones, traumatismos e isquemia-reperfusión. Tales autoanticuerpos poseen reactividad múltiple que reconoce muchos antígenos del huésped que, por lo regular, son isótopos de la cadena pesada de IgM. La autorreactividad suele ser limitada, aunque la autoinmunidad puede ser persistente y generar trastornos. Los mecanismos de lesión de los tejidos se dividen en procesos mediados por los anticuerpos o por las células. Los autoanticuerpos pueden inducir la opsonización de factores solubles o de células, la activación de una cascada inflamatoria por medio del complemento, e interferir con la función fisiológica de las moléculas solubles o de las células.

El LES se caracteriza por hiperactividad generalizada del sistema inmunológico humoral, hipersensibilidad sistémica de los linfocitos B e hipergammaglobulinemia policlonal. El daño a los tejidos en esta enfermedad es generado por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunes. Se propone que hay interacciones entre los genes de susceptibilidad y los factores ambientales que generan estas variaciones en la respuesta inmunológica alterada, mismas que incluyen: a) activación de la respuesta inmunológica innata mediante islas CpG de DNA y DNA en complejos inmunes, RNA viral y RNA en los autoantígenos RNA/proteína; b) umbrales bajos de activación y vías anormales de activación de linfocitos T y B; c) linfocitos Th $CD4^{+}$ y Tc $CD8^{+}$ reguladores ineficaces, y d) eliminación disminuida de complejos inmunes y células apoptóticas.

La deficiencia de C1q se asocia con la forma grave del LES por la sobreproducción de autoanticuerpos antiDNA y la acumulación de células apoptóticas. La consecuencia de tales respuestas desde el punto de vista clínico son exantema, nefritis, artritis, leucopenia, carditis y alteraciones en la coagulación; asimismo, los daños generados incluyen insuficiencia renal, aterosclerosis, fibrosis pulmonar y apoplejía, entre otros. En la actualidad no se cuenta con una cura para el LES y las remisiones sostenidas completas son infrecuentes, por lo que el tratamiento se limita a reducir las exacerbaciones agudas y ofrecer medidas de sostén encaminadas a suprimir los síntomas y limitar el daño orgánico. Los fármacos más usados son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los antipalúdicos; sin embargo, los primeros no se encuentran exentos de efectos adversos, entre éstos meningitis aséptica, elevación de transaminasas, hipertensión y disfunción renal.

En el caso de LES potencialmente letal, como es el caso de la nefritis lúpica, se indica el tratamiento con glucocorticoides, pero también pueden tener efectos colaterales. Además, es recomendable su asociación con citotóxicos-inmunosupresores. Hace poco se iniciaron estudios encaminados a valorar la eficacia de biotecnológicos para complementar las terapias mencionadas. Uno de estos biotecnológicos es el rituximab, un anticuerpo antiCD20 (α-CD20), cuyo mecanismo de acción se explica por la activación de linfocitos B contra antígenos propios y que implica el deterioro de los efectos de la selección negativa dirigida por antígeno y la regulación positiva de la señalización de los linfocitos B. En contraste con el rituximab, el uso de belimumab dirigido contra el ligando del receptor BLyS/BAFF en los linfocitos B (que se encarga de inducir la supervivencia y la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas), generó una mejoría ligera, aunque importante, en la supresión de la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo.

Isquemia-reperfusión

Las lesiones por isquemia/reperfusión se caracterizan por la deprivación del flujo sanguíneo, seguida de la restauración del mismo. En condiciones como infartos de corazón o de intestino, trauma, trasplante, sepsis y puentes coronarios, existe la posibilidad de que se desarrolle lesión por isquemia-reperfusión por causas multifactoriales. Los cambios que se presentan en este tipo de condición a nivel estructural y

booksmedicos.org

molecular dependen del tiempo. El periodo isquémico genera cambios celulares que alteran las vías de señalización y la expresión molecular. La glicólisis (que provee adenosin-trifosfato en los casos de isquemia) se depleta y favorece la formación de ácido láctico y, por tanto, de acidosis. En estas condiciones se inicia la producción de prostaglandinas y leucotrienos, así como la activación de leucocitos polimorfonucleares, eicosanoides, citocinas, especies reactivas del oxígeno y complemento. Debido a la disminución de la concentración de oxígeno se incrementa la adherencia de neutrófilos a las células endoteliales; una vez restaurado el flujo sanguíneo, esto incrementa la adhesión leucocitaria, la liberación de citocinas y la producción de especies reactivas del oxígeno, que pueden culminar en apoptosis y necrosis celular.

En múltiples estudios se analizan los distintos componentes del complemento que son responsables, en forma inicial, del daño producido por la isquemia-reperfusión. Se cuenta con evidencia de que la vía de las lectinas, a expensas de las MASP-2, tiene un papel preponderante. Las implicaciones de lo anterior orientan a la búsqueda de una terapia más eficiente para esta fisiopatología. Se sugiere que la inhibición funcional de las MASP-2 o del MBL puede conferir protección. En este sentido, se han utilizado inhibidores del complejo MBL, como la proteína 1 asociada a MBL/ficolina (MAP-1), un inhibidor del complemento que desplaza las MASP-1, 2 y 3 del complejo MBL e inhibe de forma significativa la inflamación, la activación del complemento, la disfunción miocárdica y la coagulación en modelos murinos. El uso de anticuerpos α-MBL también ha demostrado una reducción significativa en los déficits neurológicos y los tamaños de infarto cuando se administra hasta 18 horas después del daño cerebral.

Diabetes mellitus

En cuanto a la diabetes mellitus tipo 2, el papel del complemento tiene una acción doble. Por un lado, la acumulación extracelular de fibras de péptido amiloide, mediada por el exceso de ácidos grasos libres, favorece la activación de la vía de C1q a nivel local. Esto facilita que se genere una respuesta inflamatoria local a expensas de la activación de macrófagos y, por último, la muerte de las células β pancreáticas. A pesar de lo anterior, existe un depósito limitado del MAC, ya que las mismas fibras de amiloide interactúan con el C4BP y el factor H, lo que inhibe la activación del complemento en los islotes pancreáticos.

El análisis del sistema del complemento a nivel genómico y proteómico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ha mostrado la activación de componentes efectores e inhibidores. Modelos de ratones diabéticos no obesos (NOD) tienen deficiencia de C5 como resultado de la deleción de un par de bases en la región codificante. El tratamiento de células β de páncreas de rata con suero de un paciente con diabetes tipo 1 inhibe la capacidad de las células para secretar insulina. En este efecto se involucran los factores C1q y C3 del complemento, ya que al depletar el suero de tales factores, el efecto se revierte. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con diagnóstico reciente se ha encontrado un incremento en las concentraciones del MAC y, por tanto, una mayor actividad del complemento; esto puede estar relacionado con la apoptosis de células β del páncreas. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se observaron niveles elevados de C3 en comparación con individuos sanos, y también una correlación con la lisis prolongada de coágulo, que puede ser resultado de una interacción entre el C3 y la fibrina. Asimismo, se encontraron niveles elevados de MBL, que se sabe que contribuye al desarrollo de complicaciones vasculares y renales.

Sepsis

La sepsis es una de las principales causas de morbimortalidad actuales. En su proceso fisiopatológico están involucrados varios mediadores inflamatorios, ya sea por exceso o deficiencia de su producción, o por fallas en sus funciones. Algunos componentes del complemento son corresponsables de la generación de la sepsis; la activación de tales proteínas puede tener lugar a través de las tres vías antes descritas; así, la vía clásica y la alterna están activadas en los pacientes con choque séptico. En cuanto a la vía de las lectinas, la disminución de los niveles séricos de MBL, en específico de algunos polimorfismos de MBL-2, se asocia con el desarrollo de infecciones, sepsis y sus complicaciones. Gracias al estudio de esta entidad mediante distintos modelos experimentales y al análisis correspondiente en seres humanos, se sabe que en el choque séptico hay un incremento en las concentraciones de C3, condición que se asocia con un incremento en la mortalidad. Así, los estudios en modelos murinos deficientes de C3 con sepsis demuestran que C3 es esencial para el control bacteriano por medio de la producción de la anafilatoxina C3a, un factor importante para el reclutamiento de células inflamatorias. Sin embargo, la liberación excesiva de C3a puede ser deletérea.

En estudios en modelos de sepsis experimental con ligadura y punción de ciego, se observó que la liberación de C5a se asocia con disminución en la sobrevida. La acción de esta anafilatoxina y de su producto de degradación C5adesArg, ocurre luego

booksmedicos.org

de su unión con su receptor C5aR y C5L2. El C5L2 ejerce sus efectos mediante la activación de la vía de las MAPK. El C5aR y el C5L2 se expresan en células mieloides y no mieloides. Ambos receptores tienen un papel funcional en la sepsis; en especial el C5L2, que se asocia con la liberación de HMGB1, un mediador inflamatorio asociado con letalidad en modelos de sepsis por ligadura y punción cecal. El análisis de la expresión del C5L2 en leucocitos polimorfonucleares de pacientes con sepsis ha revelado que el incremento de esta expresión se asocia con una mayor sobrevida. Sin embargo, los resultados son controversiales, ya que el desarrollo de disfunción orgánica en pacientes con sepsis parece estar mediado, en parte, por los efectos del C5L2.

De acuerdo con lo anterior, el uso de anticuerpos α-C5a para bloquear la quimiotaxis de los neutrófilos, tratar de disminuir la apoptosis de timocitos y corregir la alteración en la coagulación, puede resultar una alternativa útil en el tratamiento de los pacientes con infecciones, en especial por el papel de estas moléculas en el desarrollo de la enfermedad. El uso de este antagonista mejora en la sobrevida en ratas con sepsis, mientras que en primates, el antiC5a atenuó de modo significativo el choque séptico y el edema pulmonar.

El complemento en el tejido adiposo

El tejido adiposo puede ser influenciado por varios componentes del complemento. Los adipocitos son productores de adipsina (la cual es idéntica al factor D murino) que participa en la activación alterna del complemento, y contribuye en la maduración de los preadipocitos en adipocitos. En el tejido adiposo se han encontrado otros componentes de la vía alterna, como C3, factor B, properdina, factor H y factor I. Se atribuye un importante papel en la biología del tejido adiposo al producto de la degradación de C3, C3adesArg, que es idéntico a la proteína estimuladora de la acilación (por sus siglas en inglés, ASP). La producción de C3 y de ASP aumenta por la acción de los quilomicrones y la insulina, lo que sugiere que su producción puede estimularse en el posprandio. La ASP estimula la lipogénesis en adipocitos en forma sinérgica con la insulina por medio de diferentes mecanismos, que incluyen un incremento de la recaptura y el uso de glucosa, a través del aumento de la translocación hacia la superficie de los transportadores de glucosa Glut1, 3 y 4, lo mismo que de la estimulación de la síntesis de triglicéridos mediante el incremento de la actividad de diacilglicerol aciltransferasa. Por tanto, la ASP promueve el acrecentamiento de almacenaje de lípidos en los adipocitos. El receptor funcional de la ASP puede ser C5L2; sin embargo, aún no se sabe si la unión de este ligando es capaz de generar la activación intracelular que estimula una respuesta proinflamatoria. El papel que tienen estos elementos del complemento en el metabolismo lipídico aún está por determinarse.

Diagnóstico de trastornos del complemento

En estudios de diversas enfermedades, se midieron y reportaron las concentraciones de varios componentes del complemento. Entre los hallazgos se encontraron muchas diferencias entre los grupos de pacientes, y también que existe una deficiencia en la sensibilidad y especificidad de las pruebas utilizadas. Básicamente, las indicaciones para el análisis del complemento se dividen en tres categorías: a) deficiencias congénitas y adquiridas; b) alteraciones en la activación del complemento; c) deficiencias congénitas o adquiridas de C1INH. Es posible cuantificar componentes individuales del complemento (es el caso de C1q, C1INH, C4, C3 y factor B) y productos activados (como el C3a y C3dg). La utilidad de estos análisis se reduce a un limitado número de condiciones patológicas y se realizaron algunos perfiles para cada una de éstas; por ejemplo, LES, glomerulonefritis posestreptocócica, glomerulonefritis membranoproliferativa y angioedema hereditario.

Modulación farmacológica del sistema del complemento

Tanto las deficiencias como la activación excesiva de las proteínas del complemento requieren tratamiento. No es fácil encontrar tratamientos eficaces a largo plazo. El tratamiento del edema angioneurótico hereditario secundario a la deficiencia de C1INH puede incluir administrar éste e inhibidores de la calicreína. Es posible manejar la deficiencia de MBL inyectando preparaciones purificadas de la misma. Una alternativa para el tratamiento de enfermedades autoinmunes,

booksmedicos.org

fibrosis quística, hepatitis C y endocarditis infecciosa podría ser el uso de la forma recombinante de MBL.

El eculizumab es el primer inhibidor del complemento aprobado para uso clínico. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a C5, lo que impide su activación proteolítica y, por tanto, inhibe la generación de C5a, así como el inicio de la formación del complejo C5b-9. Su principal utilidad es para tratar la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome urémico hemolítico atípico. También ha mostrado seguridad en pacientes con artritis reumatoide, LES, infarto miocárdico y nefritis membranosa. El eculizumab ha sido eficaz en la prevención del rechazo agudo mediado por anticuerpos en aloinjertos renales, como adyuvante a la terapia inmunosupresiva convencional.

Otro agente utilizado es la inmunoglobulina intravenosa (IVIg), preparada a partir del plasma de donadores de sangre y que contiene grandes concentraciones de IgG. Está aprobada para el tratamiento de enfermedades como la de Kawasaki y púrpura trombocitopénica idiopática. Aunque su mecanismo de acción no es del todo claro, la IVIg inhibe la deposición de factores del complemento, en especial cuando la activación se desencadena por anticuerpos a través de la vía clásica. De esta forma, parece que IVIg actúa interceptando proteínas como C3b y C4b antes de la unión a su blanco. Puede actuar como depurador para C3a y C5a, lo que reduce la reacción inflamatoria inducida por la activación del complemento.

Algunos productos que están en experimentación en estudios de fase I son los anticuerpos humanizados para el factor D (TNX-234), que inhiben la activación de la vía alterna del complemento, y el POT-4, que es un péptido cíclico de 13 residuos, que bloquea la activación de C3. Otros compuestos que se encuentran en fase II son PMX-53, un hexapéptido cíclico que bloquea la unión de C5a a C5aR. Por último, se están desarrollando bloqueadores de C5aR por medio de anticuerpos antagonistas.

Resumen

Tradicionalmente el sistema inmunológico se estudiaba desde el punto de vista de la respuesta innata y la adquirida. La primera implica la acción de las células encargadas de reconocer y reaccionar ante un estímulo estresante, esto es, una condición que amenace o altere el estado de homeostasis. La segunda constituye el resultado de la interacción entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos.

El sistema del complemento forma parte de la respuesta inmune innata y lo conforman un conjunto de proteasas y factores solubles distribuidos por todo el organismo, sintetizados y secretados por diferentes células ante diversos estímulos que incluyen, entre otros, citocinas y hormonas. Sus funciones incluyen: a) opsonización, que facilita la destrucción de agentes patógenos por fagocitosis; b) acción citolítica (mediante desequilibrio osmótico), que permite la eliminación de bacterias, células dañadas y/o transformadas; c) potenciar la respuesta inflamatoria (con anafilatoxinas y agentes quimioatrayentes), y d) depuración de complejos inmunológicos.

El sistema del complemento está constituido por más de 30 proteínas tanto solubles como de superficie, que incluyen receptores de reconocimiento de patrones, proteasas y receptores de superficie.

Hay tres vías de activación del complemento: la clásica, la alterna y la vía de las lectinas. Todas estas vías se diferencian por el tipo de moléculas que inician la cascada de activación, y las tres generan C3 convertasa activa, que varía en su conformación según la vía con la que se asocia. A partir de este punto se formará el complejo de ataque a la membrana.

Hace poco se identificaron diferentes interacciones del complemento con otros sistemas, entre éstos el de la coagulación, que (por medio de la trombina), es capaz de dividir la C3 y la C5 para formar C3a y C5a. Por su parte, la C5a puede estimular la expresión del factor tisular.

Todos los componentes del complemento se activan de manera espontánea cuando hay una tasa baja de plasma y, a veces, se unen a las células del huésped, lo que puede tener consecuencias dañinas. Por ello, es necesario que una serie de proteínas reguladoras controlen las cascadas del complemento en varios puntos. A pesar de lo anterior, el complemento se encuentra involucrado en la fisiopatología de

booksmedicos.org

varias enfermedades: renales, lupus eritematoso sistémico, isquemia-reperfusión y sepsis, entre otras. La sepsis representa una de las principales causas de morbimortalidad actuales; en su proceso fisiopatológico se encuentran involucrados diversos mediadores inflamatorios, ya sea por exceso o deficiencia de su producción, o fallas de sus funciones. Algunos de los componentes del complemento son corresponsables de la generación de la sepsis, y la activación de estas proteínas puede tener lugar mediante las tres vías ya descritas.

Lecturas sugeridas

Charchaflieh J, Wei J, Labaze G, Hou YJ, Babarsh B, Stutz H, *et al. The role of complement system in septic shock*. Clinical and Developmental Immunology. 2012:407324.

Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. *New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system*. Molecular Medicine. 2011;17(3-4):317-329.

Noris M, Remuzzi G. *Overview of complement activation and regulation*. Seminars in Nephrology. 2013;33(6):479-492.

Phieler J, Garcia-Martin R, Lambris JD, Chavakis T. *The role of the complement system in metabolic organs and metabolic diseases*. Seminars in Immunology. 2013;25(1):47-53.

Ricklin D, Lambris JD. *Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms*. Journal of Immunology. 2013;190(8):3831-3838.

booksmedicos.org

Capítulo 6

Inflamación

Rafael Bojalil Parra • Felipe Alonso Massó Rojas
• Luis Manuel Amezcua Guerra

Introducción

Contenido del capítulo

Respuestas de estrés y respuesta inflamatoria
Inflamación
La respuesta inflamatoria
Resolución de la inflamación
Fallas en la resolución de la inflamación
Alteraciones en los mecanismos de reparación tisular
Lecturas sugeridas

La inflamación se considera una respuesta de los tejidos a estímulos nocivos de origen externo, provenientes de infecciones o de daño del propio tejido. En consecuencia, las funciones de la inflamación son proteger contra las infecciones y reparar los tejidos. Por lo general, la respuesta inflamatoria inducida por estímulos externos es aguda, pero si no se resuelve (como en el caso de las infecciones persistentes o de las enfermedades autoinmunes) puede volverse crónica, comúnmente en forma localizada. Ahora bien, en años recientes se ha documentado con claridad que los estímulos de origen interno (provenientes de una disfunción del tejido) también son capaces de iniciar una respuesta inflamatoria. Es decir, más allá de que la inflamación causada por infección o daño ocasiona que se altere la función del tejido, un tejido disfuncional tiene la capacidad, a su vez, de iniciar o perpetuar una respuesta inflamatoria. Una implicación trascendente de ello es que es posible asociar la pérdida no reversible de la homeostasis tisular (debida a trastornos permanentes en la función) con la presencia de inflamación crónica con repercusiones sistémicas, la cual se observa en una creciente variedad de enfermedades, por ejemplo diabetes tipo 2, ciertos tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares, entre otras.

Así, es posible que la inflamación haya evolucionado como una de las respuestas de adaptación a los retos que el organismo posee para restaurar la homeostasis, independientemente del origen de la perturbación. Gracias a los mecanismos de control homeostático se conserva la estabilidad de los sistemas biológicos, debido a que regulan variables clave y las mantienen dentro de un intervalo adecuado para sus funciones, siempre alrededor de cierto punto de referencia. La homeostasis opera en tres niveles: el organismo en su conjunto, los tejidos y las células individuales; en cada nivel, las variables reguladas se mantienen dentro de un intervalo dinámico característico. Para lograr este control, los organismos poseen sensores especializados que monitorean de modo constante los valores de las variables que se encuentran reguladas. Los sistemas endocrino y nervioso autónomo monitorean y regulan las variables a nivel sistémico, que incluyen los niveles sanguíneos de glucosa, Na^+, Ca^{2+} y O_2, el pH y la osmolaridad sanguíneas y la temperatura corporal. Las variables que se regulan a nivel tisular y celular se mencionarán más adelante.

booksmedicos.org

Respuestas de estrés y respuesta inflamatoria

Cuando las variables reguladas se mantienen dentro de un intervalo dinámico característico, el sistema se encuentra en homeostasis. En el otro extremo de una línea continua sin fronteras claras se encuentra la inflamación. Entre la homeostasis y la respuesta inflamatoria plena existen estados intermedios denominados respuestas de estrés.

Así, las variaciones extremas que sobrepasen los límites de los intervalos dinámicos pueden inducir una respuesta de alerta, o sea, una respuesta de estrés, que es la más inmediata. Por ejemplo, en los casos de hipoxia o de choque térmico se generan, respectivamente, disminución en los niveles de oxígeno y aumento en la temperatura más allá de los intervalos establecidos; esto es justo lo que se detecta. En contraste, la detección de retos que tienen el potencial de provocar la alteración de las variables reguladas induce una respuesta que podría llamarse de defensa, la cual es más tardía y constituye una inflamación como tal. Tales retos incluyen infecciones, alérgenos y toxinas (Figura 6-1).

La respuesta inmunológica innata ha evolucionado con receptores que reconocen PAMP (del inglés *Pathogen-Associated Molecular Patterns*, o patrones moleculares asociados a patógenos). La respuesta de defensa entonces se induce por la detección de los PAMP. Las células de la respuesta innata también detectan los efectos de los cambios funcionales, por ejemplo la liberación de moléculas por lo regular no expuestas o DAMP (del inglés *Danger-Associated Molecular Patterns*, o patrones moleculares asociados a daño) (Figura 6-2).

En resumen, si alguna de las variables reguladas a nivel sistémico, tisular o celular se mueve por arriba o por debajo del intervalo dinámico, cualquiera que sea la causa, el sistema inicia una serie consecutiva de respuestas con el fin de restaurar la homeostasis, aunque no siempre tiene éxito. Esto implica nuevas condiciones de funcionamiento, que suelen ser transitorias cuando es posible eliminar la fuente de la perturbación y regresar a la homeostasis; en otros casos, es necesaria la adaptación permanente a las nuevas condiciones y modificar uno o más de los puntos de referencia y los intervalos dentro de los que se regulan las variables; en varios casos más, la respuesta ante el estímulo perturbador y la incapacidad para resolver la situación conducen a la enfermedad, el daño permanente, o incluso la muerte (véase la Figura 6-1).

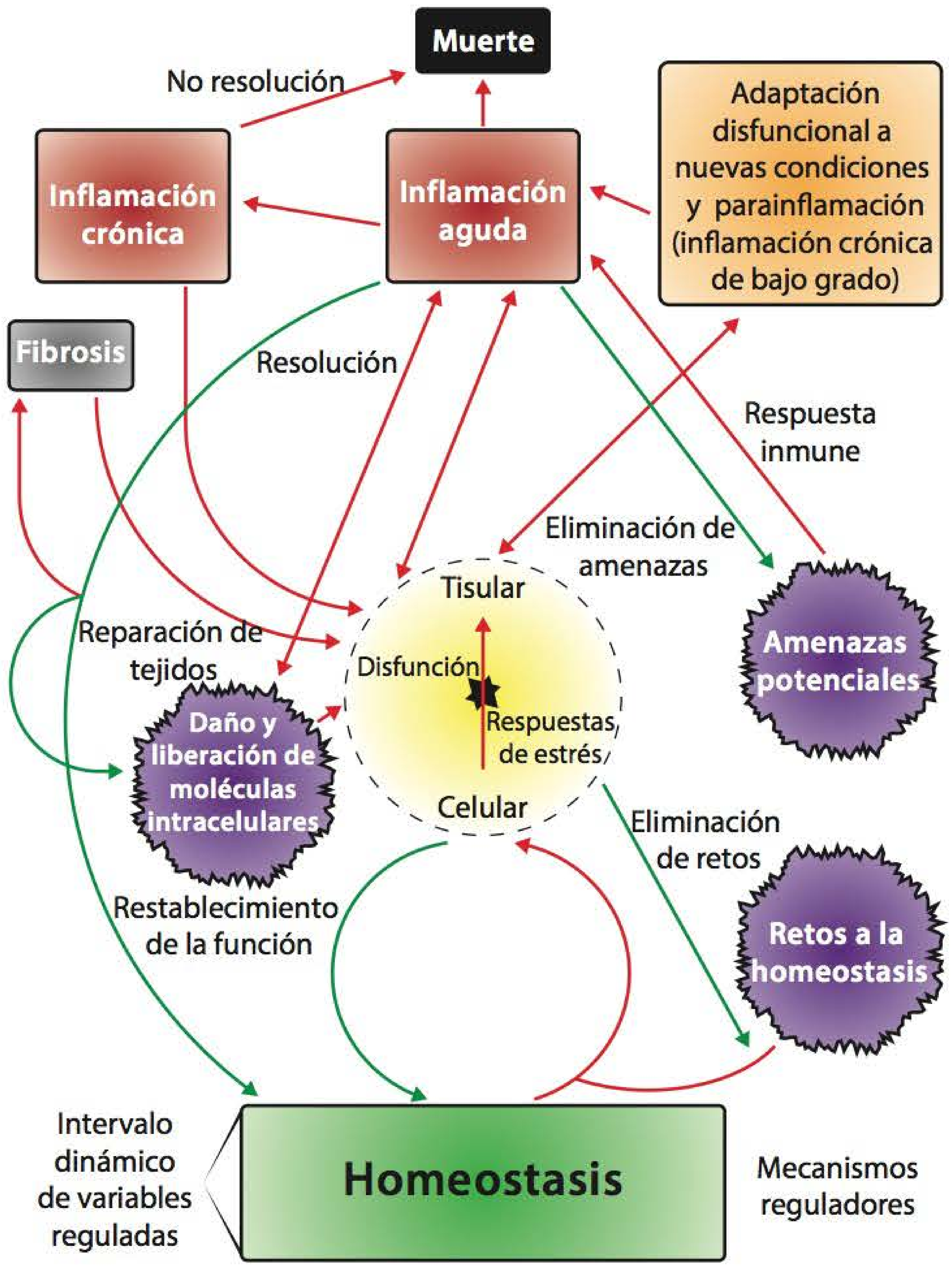


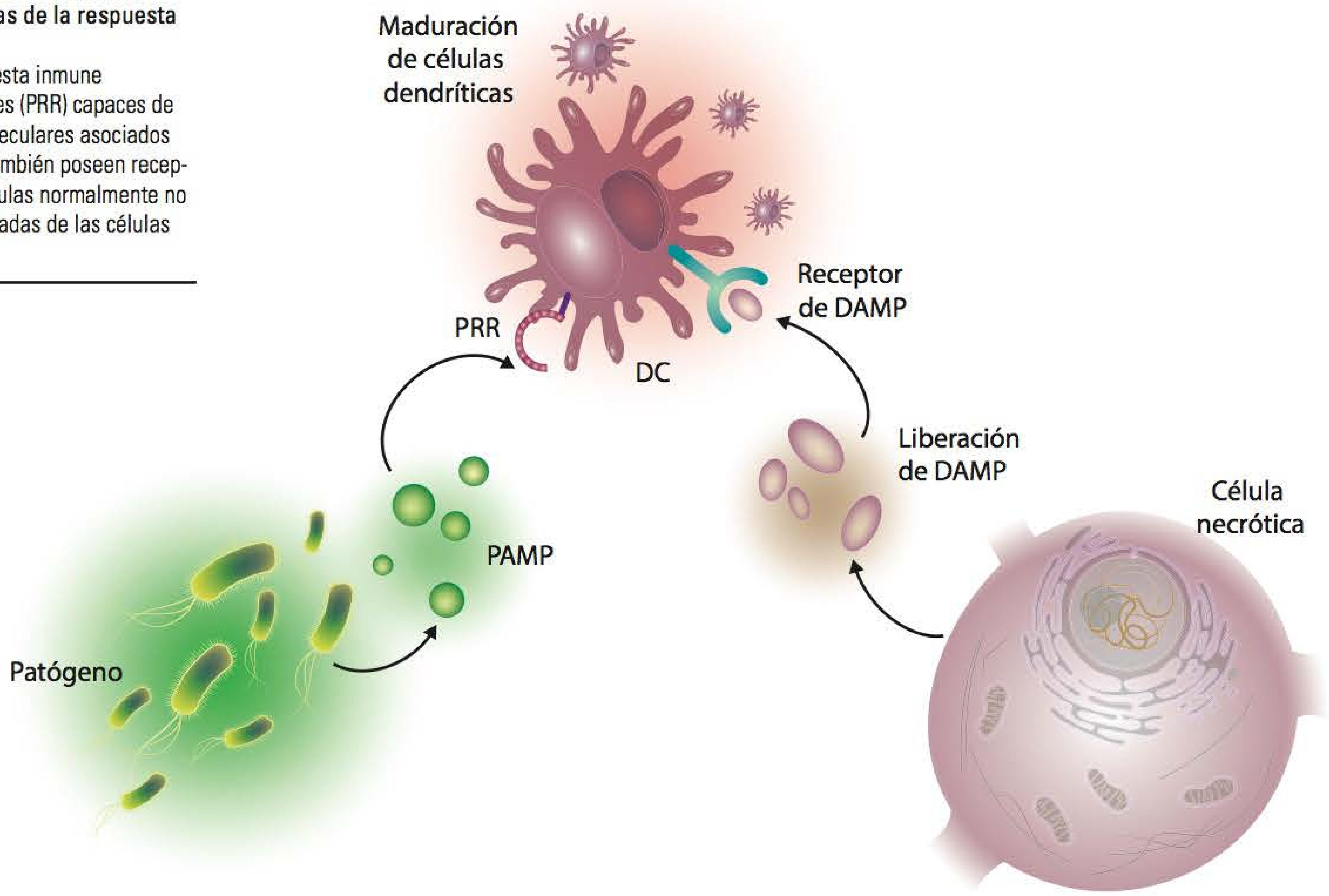
Figura 6-1. **Homeostasis, respuestas de estrés y respuesta inflamatoria**
Cuando las variables reguladas se mantienen dentro de un intervalo dinámico característico, el sistema se encuentra en homeostasis. Si los retos superan los mecanismos reguladores, se produce disfunción y se inician las respuestas de estrés encaminadas a eliminar los retos y restablecer la función y la homeostasis. Cuando esto último no sucede, se genera disfunción tisular, la cual deriva en inflamación aguda o en inflamación crónica de bajo grado. La inflamación aguda también puede provenir de la detección de amenazas potenciales (patógenos, alérgenos, toxinas), en cuyo caso se induce una respuesta inmunológica, o de la detección de daño y la liberación de moléculas intracelulares. La inflamación puede, a su vez, provocar disfunción o daño (lo que genera un circuito de realimentación positiva). La inflamación aguda no resuelta llega a conducir a inflamación crónica e incluso a la muerte. Los mecanismos de resolución inician mecanismos de reparación de los tejidos, lo cual desemboca ya sea en el restablecimiento de la función o en la formación de fibrosis (ésta tiene el potencial de perpetuar la disfunción de los tejidos). Las flechas verdes indican mecanismos que acercan a la homeostasis, las rojas indican aquellos que se alejan de la homeostasis.

Respuestas de estrés y defensa a nivel celular

Las células, en lo individual, se mantienen en condiciones basales debido sobre todo a los nutrientes, el oxígeno y los factores de crecimiento. Las células regulan su volumen y osmolaridad, la concentración de

booksmedicos.org

Figura 6-2. **Receptores de patrones moleculares en células de la respuesta innata**
Las células de la respuesta inmune innata poseen receptores (PRR) capaces de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). También poseen receptores que captan moléculas normalmente no expuestas (DAMP) liberadas de las células necróticas.



iones y electrolitos como Na^+, K^+ y Cl^-; el pH; el potencial de membrana; las proteínas producidas y su plegamiento; los nutrientes disponibles y los niveles de oxígeno y de especies reactivas del mismo. Todos los procesos celulares primordiales son escrutados de manera continua por receptores que envían información hacia el interior de la célula. Al modificarse los parámetros vitales del medio interno celular, se establece la reacción adaptativa conocida como respuesta de estrés. A partir de mecanismos intrínsecos, las células intentan retornar a sus parámetros basales; si no lo consiguen se inician los procesos de muerte celular: primero la apoptosis y después la necrosis. En un esquema de "todo o nada", el paso de cada uno de los cuatro posibles estados celulares (basal, estrés, apoptosis, necrosis) al siguiente estado es completo. Sin embargo, antes de que esto suceda, hay mecanismos moleculares que impiden el cambio al siguiente estado, y sólo se activan cuando los mecanismos de control son superados.

Ahora bien, en tanto que las células forman parte de un tejido, sus asociaciones con otras células y con la matriz extracelular son relevantes en su funcionamiento normal. Cuando una célula se encuentra frente a un reto dado, es probable que las células cercanas también estén sometidas al mismo reto. Los mecanismos extrínsecos de respuesta celular permiten que, además del establecimiento de las respuestas de las células expuestas, el envío de señales de alerta a las células vecinas las preparen para enfrentar el reto de modo prácticamente simultáneo (Figura 6-3).

Al involucrar conjuntos celulares, los mecanismos de respuesta extrínsecos permiten escalar las adaptaciones al siguiente nivel de organización: el tejido. Dos ejemplos claros son la liberación de interferones tipo I por las células infectadas con virus (lo que protege a las células vecinas) y la hipoxia. Esta última genera a nivel celular la expresión de transportadores de glucosa y el cambio a glucólisis anaerobia, mientras que a nivel tisular produce angiogénesis.

Respuesta de estrés a nivel tisular y parainflamación

Las perturbaciones de la homeostasis tisular son detectadas por las células sensoriales. En cada tejido se controla su volumen, pH, temperatura y osmolaridad de los líquidos intersticiales; se regula también el número de células, su distribución y sus interacciones con otras células y con la matriz extracelular, además de las concentraciones de O_2, CO_2 y otros productos finales del metabolismo. Los únicos sensores descritos en la actualidad son aquellos que detectan los retos típicamente reconocidos como inductores de una respuesta inflamatoria: infecciones y daño al tejido.

booksmedicos.org

Este tipo de sensores los poseen los macrófagos residentes tisulares (que constituyen entre 10 y 15% de todas las células de un tejido) y, en ciertos sitios anatómicos, las células cebadoras residentes (que censan el microambiente y, en su caso, inician una respuesta, junto con las neuronas somatosensoriales). Los macrófagos residentes tisulares y sus funciones van más allá de la simple detección y respuesta del hospedero contra patógenos potenciales y la remoción de detritus celulares. También son capaces de detectar y reaccionar a la hipoxia al producir VEGF (del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor* o factor de crecimiento vascular endotelial), responder al estrés metabólico, regular el metabolismo de los adipocitos, así como de intervenir en el recambio de células epiteliales y en la remodelación del hueso.

Las neuronas utilizan canales iónicos como sensores que responden a cambios en la temperatura, el pH, el volumen y la presión osmótica, entre otros. En respuesta se producen neuropéptidos, como el CGRP (del inglés *Calcitonin Gene-Related Peptide*, o péptido relacionado con el gen de la calcitonina) y la sustancia P.

A diferencia de lo que sucede en las células que se encuentran en estados definidos, dentro de un tejido en particular pueden coexistir células o grupos celulares que funcionan de manera adecuada, otras en distintos grados de disfunción y otras en apoptosis o necrosis. Así, la suma de los estados celulares individuales define el estado funcional de un tejido en su conjunto. Esto da lugar a respuestas de estrés distintas entre sí en magnitud e intensidad, de forma que un tejido en estas condiciones no necesariamente llega a un estado de plena inflamación. Es decir, en diversos casos las condiciones de funcionamiento de un tejido no son óptimas y existen trastornos, pero no presentan el total de las características de la inflamación. Para referirse en específico a la condición tisular en la que a pesar de las condiciones de afectación a la homeostasis no se observa formación de exudado ni reclutamiento de neutrófilos, se utiliza el término parainflamación o inflamación de bajo grado (véase la Figura 6-1 en páginas anteriores).

Este punto intermedio entre inflamación plena y homeostasis tiene como principal característica la activación de los macrófagos tisulares residentes; la respuesta inflamatoria de bajo grado tiene como propósito fisiológico la detección temprana de alteraciones en el funcionamiento tisular y promover la adaptación a condiciones adversas cuando éstas no pueden ser resueltas por los mecanismos de regulación de las variables homeostáticas.

Cuando se sobrepasan las respuestas intrínsecas de los tejidos, recurren al reclutamiento de monocitos de la circulación, lo que implica un avance hacia una respuesta inflamatoria plena.

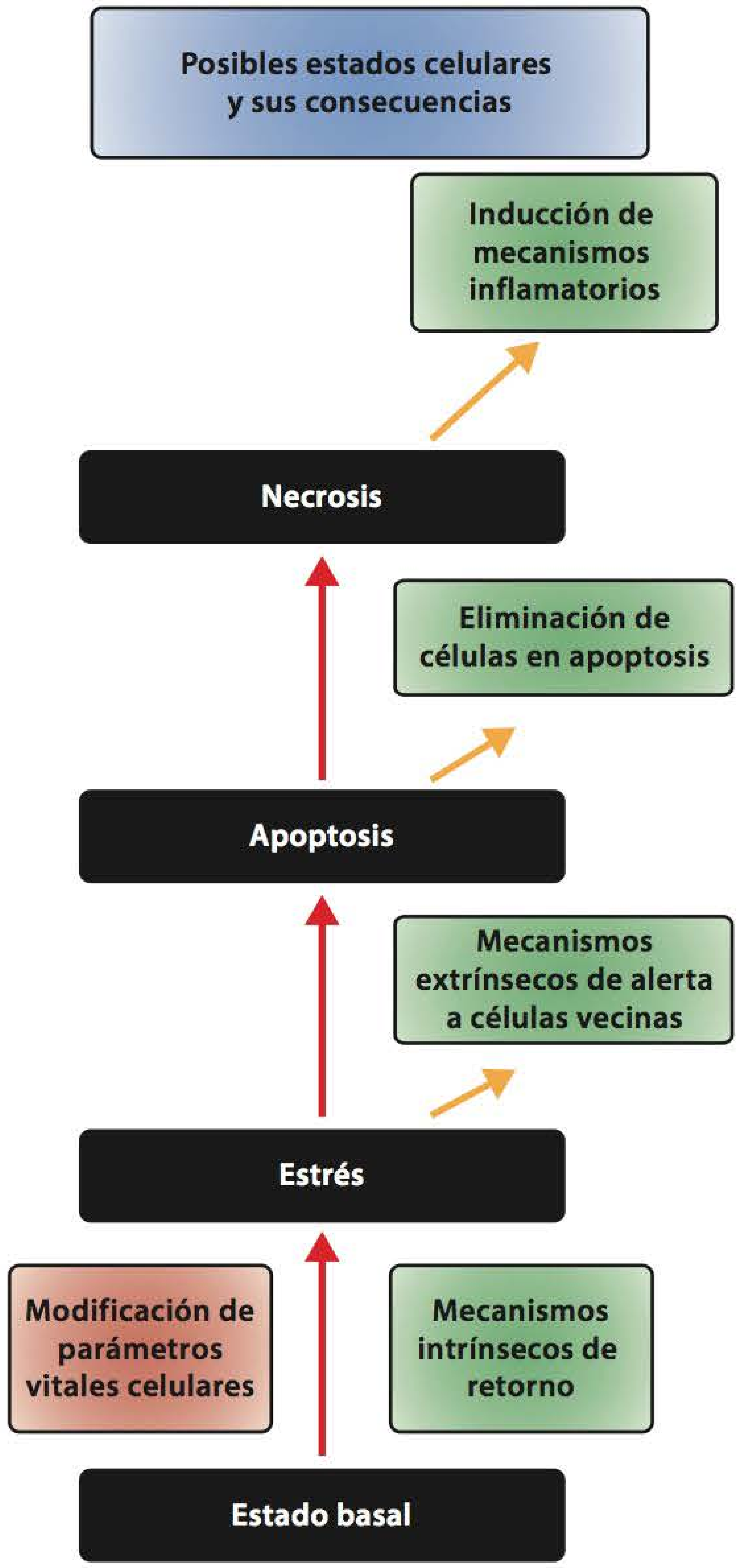


Figura 6-3. Posibles estados celulares y sus consecuencias
Cuando se modifican los parámetros vitales del medio interno celular se establecen las respuestas de estrés. Las células intentan retornar a sus parámetros basales por medio de mecanismos intrínsecos, y alertan a las células vecinas con el fin de evitar la extensión de las condiciones adversas mediante mecanismos extrínsecos. Si no se consigue el regreso al estado basal se inician los procesos de muerte celular: primero apoptosis, después necrosis.

Inflamación

Así pues, la inflamación puede entenderse como el extremo del abanico de respuestas adaptativas con las que el organismo confronta los retos y perturbaciones a la homeostasis tisular, cualquiera que sea el origen de éstos. Es posible llegar a dicho extremo de

booksmedicos.org

modo paulatino o inmediato, de acuerdo con las características del reto y del propio organismo (véase la Figura 6-1 en páginas anteriores).

Se mencionó con anterioridad que el reto puede provenir de trastornos en la homeostasis, de la continuación de una respuesta de estrés, o del reconocimiento de las características estructurales o funcionales de los agentes capaces de trastornar la homeostasis tisular.

Condiciones de inicio de la vía inflamatoria

La respuesta inflamatoria se deriva de un conjunto de interacciones entre diversas células y moléculas, y funciona de igual forma que lo hacen otros sistemas: a partir de la emisión y el reconocimiento de señales. Para ello se distinguen cuatro componentes de la vía inflamatoria: inductores, sensores, mediadores y tejidos blanco o efectores. Así, la primera condición para que se active una respuesta inflamatoria es la presencia de señales inductoras que, una vez detectadas por sensores o receptores especializados, generan el inicio de una cascada de eventos que configuran una respuesta adaptativa al reto que representan estas señales.

La estimulación de los sensores provoca otro conjunto de señales: los mediadores, mismos que pueden producirse al momento en respuesta al estímulo (por ejemplo, por células residentes en los tejidos, como macrófagos, células cebadoras u otras específicas de tejido), estar previamente formados y ser liberados de los gránulos de mastocitos, basófilos o plaquetas (tal es el caso de la histamina y la serotonina), o bien circular como precursores inactivos en el plasma (por ejemplo, las proteínas de fase aguda). Los mediadores también ejercen sus efectos mediante receptores; su blanco son células de ciertos tejidos y órganos, con lo que se modifica su funcionamiento en respuesta a las nuevas condiciones de su entorno. Las consecuencias de tales alteraciones funcionales son diversas, desde la eliminación de los estímulos percibidos como nocivos (y con ello el retorno rápido a la homeostasis del tejido y a las funciones originales), hasta el daño catastrófico del tejido, que pasa por la modificación funcional persistente, o incluso permanente, en un intento de adaptación al nuevo estado.

Inductores y sensores de la inflamación

Tradicionalmente se considera que los inductores de la respuesta inflamatoria son exógenos (es decir, provienen de fuera del organismo); los más conocidos son los patógenos y las toxinas. Si bien los inductores exógenos son muy importantes, también hay inductores endógenos (que provienen del propio organismo), cuya presencia revela la existencia de estrés, disfunción o daño tisular. En años recientes se ha descrito que la percepción del entorno de cada individuo actúa como elemento de estrés (Figura 6-4).

Inductores exógenos de la inflamación

Los inductores exógenos pueden ser de origen infeccioso o de naturaleza no infecciosa. En el primer caso, los microorganismos tienen dos mecanismos para inducir una respuesta inflamatoria; el primero de éstos se produce por el simple hecho de que son reconocidos por los PRR (del inglés *Pattern Recognition Receptors* o receptores de reconocimiento de patrones) que detectan PAMP, y son comunes a todos los microorganismos de una clase particular, independientemente de si son o no patógenos. Si se trata de bacterias comensales, el organismo posee mecanismos para suprimir la activación mediada por estos receptores. Como es de esperarse, la presencia de microorganismos patógenos tendrá efectos dañinos sobre los tejidos. Por ello, el segundo mecanismo es la presencia de sensores que detectan los trastornos inducidos (véase la Figura 6-4). Algunos ejemplos de tales perturbaciones son la pérdida de potasio del interior de las células (como en el caso de la formación de poros debido a exotoxinas); la degradación de proteínas por proteasas (que pueden provenir ya sea de helmintos o de alérgenos), así como la liberación de productos celulares ocasionada por la muerte celular o daño al tejido.

Los inductores exógenos de inflamación que no se relacionan con microorganismos son alérgenos, irritantes, cuerpos extraños o compuestos tóxicos. No se conocen todos los sensores para alérgenos, pero en ciertas ocasiones se detecta su efecto proteolítico y en otras su capacidad irritante; en cualquier caso, el principal mecanismo utilizado para deshacerse de éstos es la expulsión por la acción de la mucosa epitelial. Los cuerpos extraños representan para los macrófagos, en general, partículas demasiado grandes para ser fagocitadas o causan daño a la membrana del fagosoma. Lo primero puede generar la formación de granulomas o de células gigantes por la fusión de macrófagos; lo segundo, la activación del inflamasoma NLRP3 (Figura 6-5, véase también el Recuadro 6-3).

Inductores endógenos de la inflamación

Los inductores endógenos de la inflamación no están del todo identificados y están mucho menos caracterizados que los exógenos. Se sabe que se generan en

booksmedicos.org

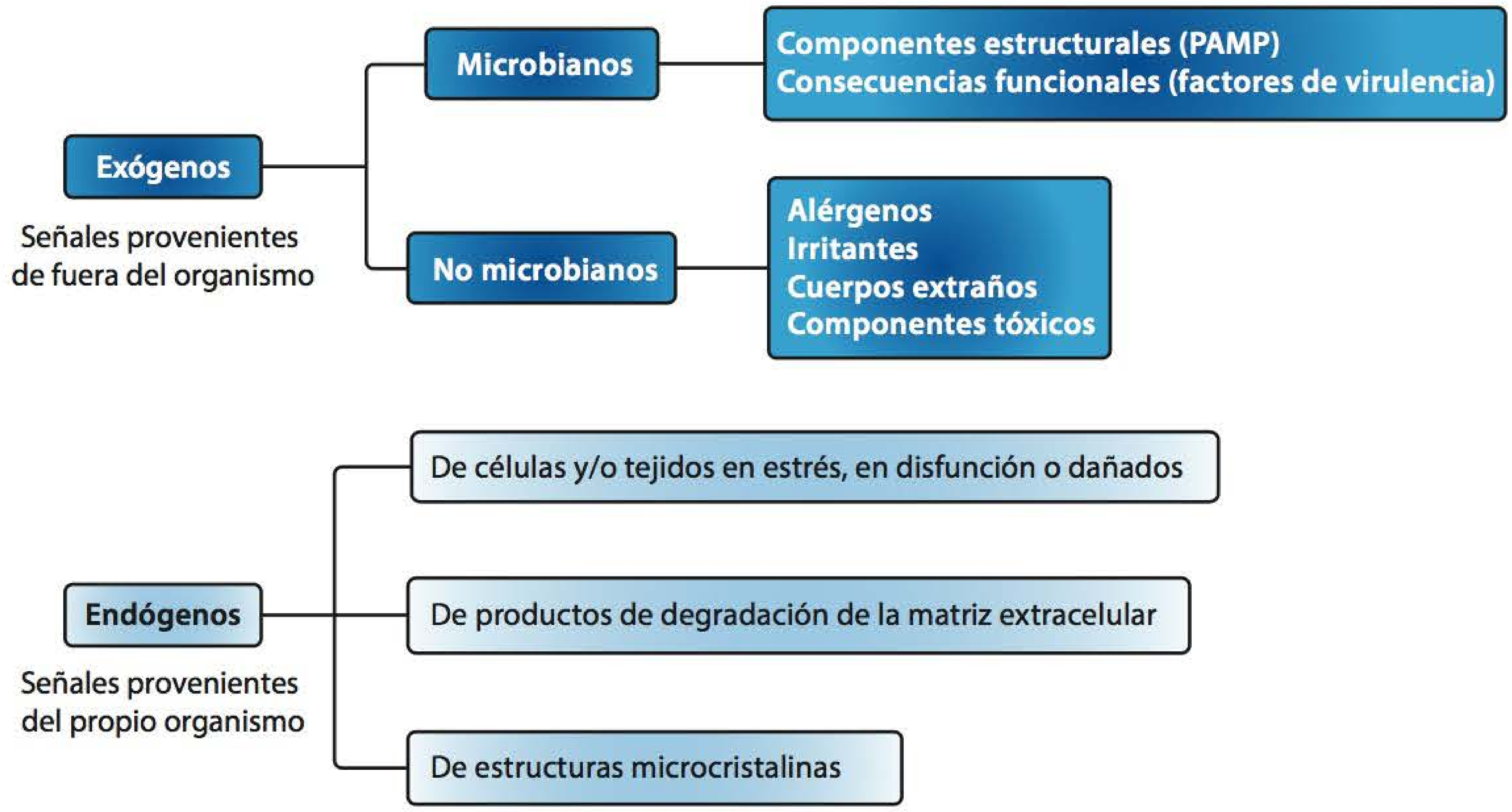


Figura 6-4. Inductores de la respuesta inflamatoria
Los inductores de la respuesta inflamatoria pueden ser exógenos o endógenos. Los exógenos provienen de componentes estructurales de microbios (PAMP) o de las consecuencias funcionales de sus factores de virulencia. Entre los inductores exógenos no microbianos se encuentran alérgenos, irritantes, cuerpos extraños y compuestos tóxicos. Algunos inductores endógenos pueden liberarse de células en estrés, disfuncionales o muertas; de tejidos dañados, de la degradación de la matriz extracelular, y también cuando se forman cristales de moléculas endógenas.

los tejidos que tienen deficiencias funcionales, provocadas fundamentalmente por estrés o daño (véase la Figura 6-4). El daño tisular agudo provoca la liberación de células o de moléculas que por lo regular se mantienen confinadas en los tejidos y en las células íntegras. La causa de este aislamiento es que los tejidos poseen distintos compartimientos, lo que evita el contacto de ciertos componentes entre sí: ligandos con sus receptores, enzimas con sus activadores o bien con sus sustratos. Ejemplos importantes de ello son las fronteras formadas por las membranas celulares, las membranas basales, los epitelios de superficie y el endotelio vascular.

Inductores tisulares de la inflamación

En los tejidos intactos las células epiteliales están separadas de las células del mesénquima por la membrana basal; si esta barrera se pierde, se establecen interacciones epitelio-mesénquima que no son fisiológicas. Debido a estas interacciones, que indican la presencia de daño tisular, se inician las respuestas de reparación de tejidos, que en ciertas circunstancias desembocan en consecuencias patológicas. Un ejemplo de los efectos de la pérdida de continuidad de la barrera epitelial se da en el intestino. Cuando esto sucede, de inicio la microbiota que coloniza el epitelio tiene acceso a zonas estériles del propio epitelio, cuyas células contienen PRR, y da comienzo el proceso de reparación vía señalización por quimiocinas. Si el acceso se abre hasta la lámina propia, la microbiota también es reconocida por receptores en los macrófagos residentes, lo que sostiene la respuesta de reparación intestinal. Cuando la microbiota está alterada, por ejemplo por el uso de antibióticos, el daño epitelial no se repara de modo adecuado pues dicha señalización también está afectada.

Otro ejemplo claro es el daño al endotelio vascular, que permite a las proteínas plasmáticas y las plaquetas tener acceso a los espacios extravasculares. De las proteínas plasmáticas, un regulador clave de la inflamación es el factor de Hageman o factor XII de la coagulación, que se activa por contacto con colágena y otros componentes de la matriz extracelular. El factor de Hageman activado opera como un sensor de daño vascular e inicia las cuatro cascadas proteolíticas que generan mediadores de la inflamación: la de la calicreína-cinina, la de la coagulación, la fibrinolítica y la del sistema del complemento. Las plaquetas, por otro lado, también se activan por contacto con colágena y producen varios mediadores inflamatorios, incluyendo tromboxanos

booksmedicos.org

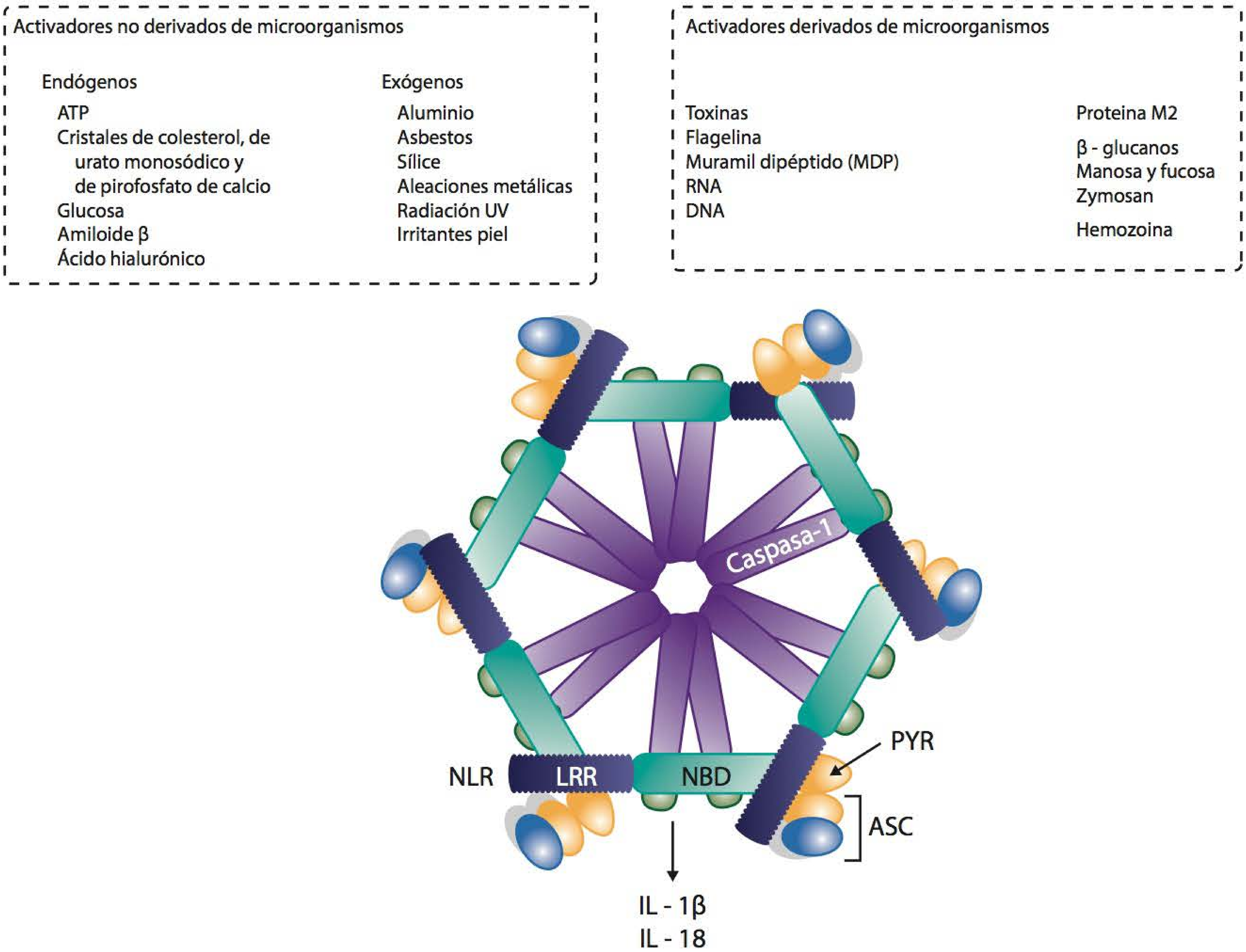


Figura 6-5. Inflamasoma NLRP3 y sus activadores
Los inflamasomas son receptores citosólicos tipo NOD; el mejor caracterizado es el NLRP3. Es un complejo multiproteico formado por NLR, ASC y caspasa-1. Mediante la caspasa-1 regula la activación de IL-1β e IL-18 y la piroptosis. El NLRP3 puede activarse por diversas moléculas derivadas de patógenos, del ambiente o del propio organismo (véase el Recuadro 6-3).

y neurotransmisores con capacidad inflamatoria, como la serotonina.

Inductores celulares de la inflamación

Las células activas secretan proteínas por vía del retículo endoplásmico (RE) y el aparato de Golgi, en lo que se conoce como la vía canónica. Sin embargo, ante el daño es posible que se liberen componentes celulares en forma pasiva, o bien se secreten de modo activo proteínas por una vía no canónica; es decir, independiente del RE-aparato de Golgi. Ambas posibilidades son mutuamente excluyentes, ya que la secreción activa implica la viabilidad celular. La pérdida de la integridad de la membrana plasmática asociada a la muerte celular por necrosis provoca la liberación pasiva de componentes celulares (Tabla 6-1). Por otro lado, la secreción no canónica de proteínas está mediada por la caspasa 1 activada, es decir, está regulada por NLRP3 e involucra la liberación de IL-1β, IL-18 y HMGB1 (por sus siglas en inglés *High-Mobility Group Protein B1*).

Los componentes celulares liberados, sin importar la vía, pueden estimular las células vecinas. El ATP liberado se une a receptores (por ejemplo de purina en la superficie de los macrófagos), lo que provoca un eflujo de iones K^+. En combinación con otras señales, esto puede activar el inflamasoma NLRP3. Además, el ATP activa nociceptores, lo que implica que el sistema nervioso también recibe señales de daño tisular. Otros componentes liberados (como HMGB1 y S100A12) se acoplan al receptor RAGE o

booksmedicos.org

Tabla 6-1. Componentes celulares liberados al perderse la integridad de la membrana plasmática

ATP
Iones K^+
Ácido úrico
HMGB1
Varios miembros de la familia S100 de proteínas fijadoras de Ca^{2+} (S100A8, S100A9 y S100A12)

Tabla 6-2. Inductores endógenos asociados a condiciones de inflamación crónica

Cristales de urato monosódico
Cristales de pirofosfato dihidratado de calcio
Cristales de lipoproteínas oxidadas (C-LDL)
Productos finales de la glicación avanzada
Especies reactivas del oxígeno
Productos de degradación de la matriz extracelular

AGER (por sus siglas en inglés *Advanced Glycation End-product-specific Receptor*), que en conjunto con los TLR (del inglés *Toll-like Receptors* o receptores tipo Toll) inducen una respuesta inflamatoria aguda.

Los inductores endógenos vinculados a condiciones inflamatorias crónicas son distintos, como se muestra en la Tabla 6-2.

La fagocitosis de cristales daña el fagosoma y dispara la activación del inflamasoma NLRP3 (véase la Figura 6-5 en páginas anteriores). Los cristales de ácido úrico y de pirofosfato de calcio son responsables de la gota y la seudogota, respectivamente, y los de colesterol se asocian a la aterosclerosis.

Los aminoácidos pueden reaccionar con carbohidratos de forma enzimática y no enzimática. El primer caso se llama glicosilación y el segundo glicación. Los AGE (del inglés *Advanced Glycation End-products*, o productos finales de la glicación avanzada) se forman por diversos rearreglos moleculares generados por reacciones oxidantes que se completan tras semanas o meses, de forma que los AGE se acumulan en proporción a la vida media de la proteína. Por ello, las proteínas estructurales de vida media larga (como la colágena y la elastina) pueden acumular mayores cantidades de productos de glicación que otras proteínas. Los AGE pueden provocar un entrecruzamiento de las proteínas a las que están unidos, lo que provoca un deterioro gradual de la función de éstas. En las reacciones oxidantes, además de los AGE se forman ROS (del inglés *Reactive Oxigen Species* o especies reactivas de oxígeno); varias vías endógenas que inician la respuesta inflamatoria dependen de las ROS, entre los que se encuentra la oxidación tanto de los componentes lipídicos como de los proteínicos de las lipoproteínas de alta y de baja densidades, que las convierte en señales inflamatorias.

Los productos de degradación de la matriz extracelular son también inductores endógenos de la inflamación; el mejor estudiado es el ácido hialurónico. El daño tisular mediado por ROS promueve la degradación de este polímero inerte de alto peso molecular a fragmentos de bajo peso molecular, que activan al TLR-4 e inician procesos inflamatorios, y después una respuesta de reparación de tejidos.

Mediadores de la inflamación

Es común que los mediadores inflamatorios se ordenen en clases en función de sus propiedades biológicas. Van desde quimiocinas, citocinas y proteínas de fase aguda hasta lípidos, pasando por aminas y péptidos vasoactivos, proteínas de la coagulación, proteasas y fragmentos del complemento.

Las quimiocinas, como su nombre lo indica, tienen actividad quimiotáctica y atraen a los leucocitos circulantes hacia el tejido dañado (véase Recuadro 6-2).

Las citocinas inflamatorias son un producto principalmente de macrófagos y mastocitos. Incluyen el TNF (del inglés *Tumor Necrosis Factor*, o factor de necrosis tumoral) y varias interleucinas, entre las que destacan IL-1, IL-6 y HMGB1. Participan en la activación del endotelio, en la activación de leucocitos y, en general, en el inicio de la respuesta inmunológica de fase aguda. Diversas citocinas antiinflamatorias, como IL-10 y TGF-β (del inglés *Transforming Growth Factor β* o factor de crecimiento transformante β), participan en la regulación a la baja de la respuesta inflamatoria.

Un tipo de proteínas plasmáticas que participan en la respuesta inflamatoria son las proteínas de fase aguda; destaca la proteína C reactiva, que se produce en el hígado en respuesta a citocinas inflamatorias, en particular la IL-6. Es parte de una familia de proteínas denominadas pentraxinas, se encuentra en el plasma en forma pentamérica y fue el primer PRR descrito. Se une a la lipofosfatidilcolina (presente en las células muertas o en proceso de apoptosis y algunos tipos de bacterias), y facilita su remoción por los fagocitos, de modo que funciona como una opsonina; también induce la activación parcial de la cascada del sistema del complemento. Tiene efectos directos sobre el endotelio vascular, induce la producción de citocinas y factores protrombóticos. Su estabilidad permite considerar su concentración plasmática

booksmedicos.org

Recuadro 6-1. Moléculas de adhesión

En los diferentes estadios del reclutamiento de células del sistema inmunológico es necesaria la expresión de moléculas con capacidad adherente. Las dos principales clases de estas moléculas son las selectinas y las integrinas. Las primeras se expresan de manera temprana, minutos después del inicio de la activación del endotelio, y comienzan el proceso de *rolling*. Las segundas, de expresión más tardía, median la adhesión firme de los leucocitos con el endotelio y su transmigración.

Las selectinas son moléculas de membrana que tienen afinidad por estructuras de carbohidratos presentes en las membranas de otras células. Poseen dominios de lectina tipo C localizados en la región extracelular de la molécula. Sus representantes más destacados son L-selectina, P-selectina y E-selectina.

La P-selectina se expresa de forma muy temprana en el endotelio activado, se une a carbohidratos que contienen ácido siálico como grupos relacionados a la molécula sialil-Lewis^{X}; estas estructuras son producto de cambios postraduccionales en algunas proteínas presentes en los leucocitos, por ejemplo PSGL-1 (del inglés *P-Selectin Glycoprotein Ligand-1*, o ligando 1 de glucoproteína de P-selectina).

La E-selectina es otra molécula que se expresa en el endotelio luego de que éste se activa, de manera un poco más tardía pues su síntesis es activa y depende de la vía de NF-κB. A diferencia de P-selectina, E-selectina no se encuentra preformada; también tiene afinidad por estructuras del tipo sialil-Lewis^{X} y es especialmente eficiente para reclutar neutrófilos.

La L-selectina (CD62L) se expresa en los leucocitos, se une a moléculas denominadas adresinas (del inglés *Addressin*), las cuales están compuestas por diferentes sialomucinas que se expresan de preferencia en el endotelio venular alto, como la PNAd (del inglés *Peripheric Nodular Addressin*, o adresina periférica nodular), que facilita el reclutamiento de leucocitos.

Las integrinas constituyen una familia compleja de proteínas formadas por dos cadenas, la α (que incluye 15 diferentes miembros) y la β (de las cuales existen siete diferentes tipos). Poseen dominios extracelulares, transmembranales e intracelulares, por lo que mantienen comunicación entre el interior y el exterior de las células; algunas se conectan directamente con el citoesqueleto. Su papel primordial es permitir la unión célula-célula y célula-matriz extracelular. Varios de los miembros de esta familia (como LFA-1, VLA-4 y Mac-1) tienen una función relevante en la inflamación.

El LFA-1 (del inglés *Lymphocyte Function-Associated antigen-1*, o antígeno asociado a la función linfocitaria-1), también llamado CD11a, CD18 o $\beta_2\alpha_L$, se expresa en neutrófilos, monocitos y linfocitos T. Se une con firmeza a ICAM-1 (del inglés *Intercellular Adhesion Molecule-1*, o molécula de adhesión intercelular-1), expresada por las células endoteliales activadas y promueve la unión de leucocitos y endotelio. Para ser funcional, LFA-1 necesita ser activado por quimiocinas y otras moléculas coestimuladoras en la superficie de los leucocitos.

El VLA-4 (del inglés *Very Late Antigen-4*, o antígeno de expresión muy tardía-4), o $\beta_2\alpha_4$, se expresa en los monocitos y los linfocitos T y se une a VCAM-1 (del inglés *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*, o molécula de adhesión vascular-1), la cual también se expresa en los endotelios activados.

El Mac-1 (del inglés *Macrophage-1 Antigen*, o antígeno de macrófagos-1), o $\beta_2\alpha_m$, CD11b o CD18, es expresado por monocitos y células dendríticas y se une a ICAM-1. Además, puede unirse a fragmentos del complemento y colabora en la opsonización y fagocitosis de microorganismos.

Una propiedad interesante de las integrinas es que no sólo se unen a los ligandos descritos, sino que participan en la transducción de señales al interior de las células. Las integrinas pueden expresarse en la superficie de las células en una conformación que no favorece su capacidad de adhesión, pero cuando reciben señales provenientes del interior de las células, son capaces de modificar su conformación en la

como un marcador inespecífico de la presencia de inflamación.

Las aminas vasoactivas son liberadas por mastocitos y plaquetas al desgranularse. La histamina y la serotonina provocan vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, pero puede haber vasoconstricción en ciertas circunstancias.

Los péptidos vasoactivos también causan vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, ya sea de manera directa o al inducir la liberación de aminas vasoactivas. Un ejemplo de péptido vasoactivo es la sustancia P, liberada de vesículas en neuronas sensoriales. La cascada de coagulación y la inflamatoria tienen en el factor XII, o de Hageman, un elemento de convergencia que activa la cascada calicreína-cinina; ésta produce principalmente bradicinina que, además de ser un poderoso estimulante del dolor, tiene potentes propiedades vasodilatadoras.

booksmedicos.org

región extracelular al aumentar la afinidad por su ligando.

Este proceso es activado por las quimiocinas que se encuentran en la superficie de las células endoteliales activadas.

Las ectoenzimas son otras moléculas de adhesión. La VAP-1 es una sialoglucoproteína homodimérica que bajo el estímulo inflamatorio se transloca con rapidez sobre la membrana de la célula endotelial y media las fases iniciales de la interacción de los leucocitos con el endotelio, así como su transmigración. Además de su función como molécula de adhesión también presenta actividad de aminooxidasa que puede producir algunas sustancias, por ejemplo peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y aldehídos entre los productos finales.

La exonucleasa CD73 está presente en una subpoblación de leucocitos y en el endotelio. El principal producto de su actividad enzimática es la desfosforilación del AMP, el cual presenta gran actividad antiinflamatoria. La CD73 endotelial también puede actuar a modo de correceptor sobre la superficie de los leucocitos, debido a que la unión de los leucocitos al endotelio inhibe la actividad enzimática de CD73. Esto facilita el proceso de extravasación.

La CD38, una ADP-ribosil ciclasa se expresa en la mayor parte de las células linfoides y puede emplear a CD31 como su ligando sobre la superficie endotelial. Debido a su actividad enzimática regula el flujo de Ca^{2+} y la sensibilidad de los leucocitos para responder señales por quimiocinas.

Tabla 6-1-1. Principales moléculas de adhesión

Células endoteliales activadas	Especificidad de unión
P-selectina	Antígeno sialil-Lewis^X unido a proteínas, como PSGL-1, presentes en neutrófilos y monocitos.
E-selectina	Antígeno sialil-Lewis^X, unido a proteínas presentes en neutrófilos y monocitos.
ICAM-1	LFA-1, presente en neutrófilos, monocitos y linfocitos T, y MAC-1, presente en monocitos y células dendríticas.
VCAM-1	VLA-4, presente en linfocitos y macrófagos y α4β7 presente en monocitos y linfocitos T.
Neutrófilos	
LFA-1	ICAM-1, presente en células endoteliales activadas.
Monocitos	
LFA-1	ICAM-1, presente en células endoteliales activadas.
VLA-4	VCAM-1, presente en células endoteliales activadas.
MAC-1	ICAM-1, presente en células endoteliales activadas y productos de degradación del complemento.

El sistema de coagulación es necesario para controlar el sangrado en el sitio de la lesión al formar una proteína insoluble, la fibrina, la cual se origina cuando se activa su precursor, el fibrinógeno, gracias a la acción de la trombina. Este sistema trabaja en conjunto con las plaquetas para sellar el sitio del daño. Además, las plaquetas por sí mismas liberan una serie de moléculas que se encuentran lo mismo en su superficie que en su interior, y participan en el desarrollo del proceso inflamatorio. La fibrinólisis es el proceso opuesto a la coagulación y es preciso para controlar el tamaño de los trombos y evitar que se produzcan algunos de gran tamaño que pudieran obstruir vasos de mayor calibre y comprometer la circulación y, por tanto, la oxigenación de los tejidos adyacentes a la lesión.

Las proteasas o enzimas proteolíticas tienen papeles destacados en la inflamación, en especial por su

booksmedicos.org

capacidad de degradar proteínas de la matriz extracelular y de la membrana basal.

Los fragmentos del complemento participantes en el proceso inflamatorio (sobre todo C5a y de forma más limitada C3a) son llamados anafilatoxinas. Tienen capacidad quimiotáxica para granulocitos y monocitos, e inducen la desgranulación de los mastocitos. Otros componentes (por ejemplo C3b) funcionan como opsoninas y favorecen la fagocitosis, lo que ayuda a eliminar varios de los factores inductores.

Los mediadores lipídicos son fundamentales en la inducción y en la resolución del proceso inflamatorio. Al inicio de la respuesta, la fosfolipasa A_2 se activa en consecuencia del incremento de Ca^{2+} intracelular. A partir de los fosfolípidos de membrana, esta enzima genera ácido araquidónico que, metabolizado a eicosanoides (ácidos grasos de 20 carbonos) por las ciclooxigenasas (COX1 y COX2), forma prostanoides (prostaglandinas y tromboxanos), y por las lipooxigenasas (LOX) forma leucotrienos y lipoxinas. La prostaglandina E_2 (PGE_2) tiene potentes acciones como vasodilatadora, inductora de dolor y de fiebre. La PGI_2, llamada prostaciclina, también es vasodilatadora y tiene la capacidad de inhibir la agregación plaquetaria, funciones opuestas a las del tromboxano A_2 que es vasoconstrictor y favorece la agregación plaquetaria. Los leucotrienos tienen un papel en la regulación de la función de los fibroblastos y, con ello, en el remodelado del tejido conectivo. El leucotrieno B_4 (LTB_4), por ejemplo, estimula la migración de fibroblastos. Los cisteinil leucotrienos inducen la síntesis de colágena, la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, y estimulan a las células epiteliales a sintetizar el TGF-β, que tiene un papel crucial en los procesos de fibrosis. Los leucotrienos también contribuyen a la regulación de la síntesis, secreción y activación de metaloproteinasas (MP), que a su vez tienen un papel clave en el remodelado del tejido conectivo. Se ha demostrado que 5-LOX y MP se coexpresan en la aterosclerosis de la arteria carótida. Otro producto de la actividad de la fosfolipasa A_2 sobre los fosfolípidos de membrana es el ácido lisofosfatídico, que al acetilarse forma PAF (del inglés *Platelet Activating Factor*, o factor activador de plaquetas). Además de activar plaquetas, PAF tiene otras acciones que incluyen el reclutamiento de leucocitos, el aumento de la permeabilidad vascular y la capacidad vasoconstrictora o vasodilatadora en distintas circunstancias. Las lipoxinas derivadas del ácido araquidónico, junto con las resolvinas y las protectinas (docosanoides (22 C) derivados de los ácidos grasos ω-3 eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico [DHA]), tienen un papel trascendente en la resolución de la inflamación y en la reparación de tejidos.

Efectores de la inflamación

Los mediadores inflamatorios ejercen su efecto sobre diversos tejidos y órganos, nombrados por ello efectores. Los mediadores provocan cambios funcionales en los efectores, muchas veces asociados con cambios morfológicos y de estados de desarrollo. Ya se mencionaron los principales efectos de los mediadores en el proceso inflamatorio, pero cabe aclarar que, en su papel de participantes de la homeostasis, también influyen sobre funciones metabólicas y neuroendocrinas.

La respuesta inflamatoria

De manera clásica se considera que la inflamación muestra los cuatro signos cardinales descritos por el enciclopedista romano de principios de la era cristiana: Aulo Cornelio Celso: calor, rubor, tumor y dolor. Todos están referidos en latín, pero su significado en español es claro y son una útil nemotecnia en la clínica para identificar procesos inflamatorios visibles. Son resultado de la liberación de los mediadores y de la expresión de moléculas de adhesión que provocan un aumento de la permeabilidad vascular, el paso de plasma al espacio intersticial, el reclutamiento de leucocitos, el aumento de la temperatura local o sistémica y la estimulación de nociceptores. El quinto signo cardinal se denomina *functio laesa*, o perturbación de la función. Fue agregado por el sabio alemán del siglo XIX, Rudolf Virchow. Estos procesos celulares y moleculares se observan en los casos de infección y de daño al tejido, aunque la respuesta inflamatoria mejor caracterizada es aquella provocada por infecciones, en especial las bacterianas.

En seguida se explicará lo que sucede cuando hay una infección en cualquier tejido. Como ya se dijo, los macrófagos y los mastocitos residentes inician la producción de un conjunto de mediadores y se producen los fenómenos característicos de la respuesta inflamatoria (Figura 6-6).

Los leucocitos y las proteínas plasmáticas suelen circular dentro de los vasos sanguíneos y son reclutados a los sitios de infección o lesión mediante señales específicas, por ejemplo, moléculas presentes en los microorganismos patógenos (la *N*-formil

booksmedicos.org

Recuadro 6-2. Quimiocinas y quimiotaxis

Las quimiocinas promueven el movimiento de las células siguiendo un gradiente desde el sitio de menor al de mayor concentración. Se han descrito alrededor de 50 quimiocinas en los seres humanos, las cuales llevan a cabo distintas actividades en el desarrollo y la función de algunos tejidos. Algunas quimiocinas participan de modo relevante en el proceso inflamatorio, en particular en lo referente a la activación de integrinas.

Las quimiocinas son moléculas de bajo peso molecular (entre 8 y 12 kDa) y se caracterizan por presentar puentes disulfuro intracatenarios constituidos por la unión de dos cisteínas. La mayoría de las quimiocinas pertenece a la familia CXC (familia A) o a la familia CC (familia B); estas dos familias se diferencian entre sí por la presencia o ausencia de un aminoácido entre dos cisteínas. Ciertas quimiocinas sólo contienen una cisteína (familia C), mientras que otras poseen tres aminoácidos que separan a las dos cisteínas (familia CXXXC). Varias de las quimiocinas de las familias CC y CXC participan en el proceso inflamatorio. Su síntesis puede ser promovida por moléculas presentes en los microorganismos, como los PAMP, o por citocinas proinflamatorias, por ejemplo IL-1β o TNF-α. Las quimiocinas tipo CC tienden a reclutar neutrófilos, mientras que las tipo CXC suelen reclutar preferentemente linfocitos y monocitos.

Las células que responden en exclusiva a una quimiocina en particular tienen en la superficie de la membrana receptores específicos para ésta, lo que permite que determinadas células migren a un sitio específico. Por ejemplo, las células residentes en los ganglios linfáticos secretan quimiocinas como CCL19 y CCL21; cuando las células dendríticas que radican en los tejidos son activadas y requieren migrar hacia los ganglios linfáticos expresan en su membrana el receptor para quimiocinas CCR7, el cual tiene afinidad por CCL19 y CCL21, y permite que las células dendríticas migren hacia los ganglios linfáticos.

Existen 10 tipos de receptores para las quimiocinas CC y seis para las CXC; algunos de estos receptores pueden interactuar con más de un ligando.

Tabla 6-2-1. Principales quimiocinas y sus receptores

Quimiocinas tipo CC	Receptor de quimiocinas	Células blanco
CCL2	CCR2	Monocitos y basófilos
CCL5	CCR1, CCR3, CCR5	Linfocitos T, eosinófilos, basófilos
CCL19	CCR7	Células dendríticas, linfocitos T
Quimiocinas tipo CXC		Células blanco
CXCL1	CXCR2	Neutrófilos
CXCL8	CXCR1, CXCR2	Neutrófilos
CXCL10	CXCR3, CXCR3B	Linfocitos T efectores

metionina); sustancias derivadas de la activación del sistema del complemento (componentes C5a y C3a), citocinas (TNF) y quimiocinas. Una vez que los componentes del plasma se extravasan a los tejidos, el exudado plasmático está compuesto no sólo por proteínas contenidas normalmente en el torrente sanguíneo, sino también por proteínas que se activan durante el proceso inflamatorio por medio de una serie de pasos denominados cascadas, incluyendo la del sistema del complemento, la coagulación y los sistemas fibrinolítico y de las cininas.

Para conseguir eliminar los agentes inductores es necesario el reclutamiento de células del sistema inflamatorio al sitio de la lesión. Los macrófagos residentes en los tejidos y las células dendríticas migran de los sitios cercanos al lugar de inicio de la respuesta. Las células que intervienen en la respuesta inmunológica innata utilizan receptores celulares, como los TLR, para detectar la presencia de agentes infecciosos mediante el reconocimiento de PAMP. El endotelio y los macrófagos residentes en los tejidos responden ante los estímulos proinflamatorios generando

booksmedicos.org

quimiocinas, moléculas capaces de atraer células inmunocompetentes. La IL-8 (CXCL8) favorece la llegada de neutrófilos, y la proteína MCP-1 (del inglés *Monocyte Chemoattractant Protein-1* o proteína quimioatrayente de monocitos 1) induce la migración de monocitos. Por lo regular, los leucocitos más abundantes en una respuesta inflamatoria aguda son los neutrófilos, pero con el transcurso del tiempo comienzan a migrar monocitos (que se convertirán en macrófagos tisulares) y linfocitos T y B. Si el evento inflamatorio no se resuelve, todas estas células pueden convertirse en las poblaciones predominantes en la inflamación crónica, que puede persistir durante años. En muchos casos esta inflamación crónica es de baja intensidad y no origina manifestaciones clínicas detectables.

La migración de las células inflamatorias desde la luz de los vasos sanguíneos a los tejidos ocurre de manera ordenada. Primero el endotelio expresa simultáneamente las quimiocinas, que se adhieren en la cara intraluminal de la membrana endotelial y atraen a los leucocitos. Una citocina, también secretada de modo local, el TNF, activa al endotelio que, en respuesta, expresa P-selectina. Esta molécula se encuentra preformada y contenida en gránulos llamados cuerpos de Weibel-Palade, por lo que en cuestión de minutos se encuentra en la superficie endotelial, pues sólo se requiere la fusión de los gránulos a la membrana. Al mismo tiempo, el proceso inflamatorio inicia la síntesis de otras moléculas, por ejemplo la E-selectina que en un par de horas se convierte en la principal selectina de la superficie del endotelio activado. Como su nombre sugiere, las selectinas contienen un dominio tipo lectina en su parte distal; las lectinas son proteínas fijadoras de carbohidratos y, en este caso, tienen como ligando al tetrasacárido sialil-Lewis^{X}, el cual se encuentra en forma constitutiva en la superficie de los neutrófilos, pero no en la de los linfocitos. Estos últimos lo expresan después de ser activados en los órganos linfoides secundarios por células dendríticas migrantes del tejido inflamado. La migración tardía de linfocitos a los tejidos marca el inicio de la participación de la respuesta inmunológica adaptativa en la respuesta inflamatoria.

La acción conjunta de las quimiocinas producidas por los macrófagos y las células endoteliales (que marginan a los leucocitos circulantes hacia el sitio de la lesión), y de las selectinas (que los fijan con baja afinidad) inicia la interacción endotelio-leucocito. La baja afinidad de esta interacción y la fuerza del flujo sanguíneo impiden una fijación firme y provocan el llamado *rolling* de los leucocitos sobre la superficie endotelial. El endotelio continúa sintetizando moléculas con una mayor afinidad y capacidad de adhesión y transmigración.

Los leucocitos circulantes también se activan durante el proceso y expresan moléculas con capacidad adherente, como el LFA-1 (del inglés *Lymphocyte Function-Associated Antigen 1*, o antígeno asociado a la función linfocitaria 1) que está en casi todos los leucocitos e interactúa con las moléculas de adhesión intercelular, miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, ICAM-1 e ICAM-2 (del inglés *Intercellular Adhesion Molecule*, o molécula de

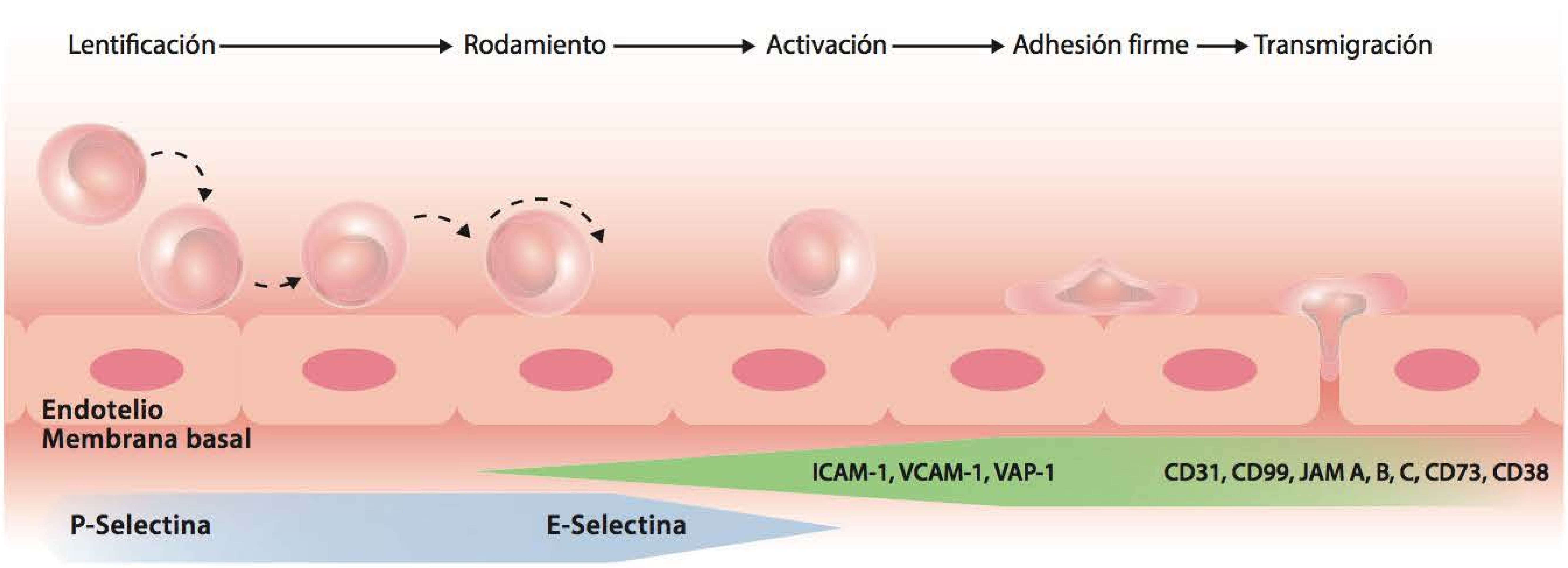


Figura 6-6. Fases de la migración de células inflamatorias
La migración de las células inflamatorias desde la luz de los vasos sanguíneos a los tejidos ocurre de manera ordenada. La figura muestra la sucesión de pasos desde el trastabillo inicial por la desaceleración hasta la transmigración o diapédesis. Todo ello depende de la expresión y de la producción secuencial de moléculas de adhesión y de factores quimioatrayentes (véanse los Recuadros 6-1 y 6-2).

booksmedicos.org

adhesión intercelular) sobre la superficie del endotelio. La ICAM-1 se expresa de manera importante en los procesos inflamatorios, mientras que ICAM-2 se halla de forma constitutiva en las membranas de los leucocitos. De modo similar, Mac-1 (del inglés *Macrophage-1 Antigen*, o antígeno de macrófagos 1) participa pero en forma secundaria en la migración de leucocitos utilizando ICAM-1 e ICAM-2 como sus ligandos. Otras moléculas que participan en la adhesión son los proteoglucanos CD44 que se encuentran en la superficie de gran variedad de subpoblaciones de leucocitos; su ligando es el hialuronato. Estudios de inhibición *in vivo* que emplean anticuerpos que bloquean la función de CD44, indican que esta molécula juega un importante papel al dirigir los linfocitos a los sitios de inflamación.

Algunos ejemplos de moléculas relacionadas con la transmigración o diapédesis son CD31, miembro de la superfamilia de las inmunoglobuinas; CD99 y las ICAM, las cuales se expresan lo mismo en leucocitos que en células endoteliales. Estas moléculas interactúan en secuencia de forma homotípica entre ellas mismas durante la diapédesis. En la transmigración también participan JAM-A, JAM-B y JAM-C, cuyos ligandos son LFA-1, integrina $\alpha4\beta1$ y Mac-1, respectivamente. Hace poco se describió el papel que juegan las ectoenzimas en la cascada de adhesión. La VAP-1 (del inglés *Vascular Adhesión Protein*, o proteína de adhesión vascular 1) y las CD73 y CD38 se encuentran del todo identificadas durante el proceso de transmigración. Debido a su papel como enzimas, tales moléculas pueden modificar con rapidez las interacciones de adhesividad y modular el microambiente.

Resolución de la inflamación

Los mecanismos de control de la inflamación son parte del proceso evolutivo del sistema inmunológico. La inflamación es un proceso crucial en la evolución y el mantenimiento de la fisiología de los seres vivos, en especial de los mamíferos. De modo complementario, la inflamación no sólo tiene un vasto potencial de producir daño tisular extenso, sino también, y tal vez con mayor frecuencia, de afectar la función de los tejidos sin provocar daño significativo de forma intrínseca. Así, el potencial de generar lesión o disfunción de los tejidos del hospedero es parte consustancial de la respuesta inflamatoria contra un agresor, una irritación, lesión o infección, sin importar su naturaleza.

Lo anterior explica la existencia de mecanismos de regulación de la respuesta inflamatoria y de reparación de los tejidos lesionados, que han evolucionado en paralelo con los procesos inevitablemente deletéreos de la respuesta inflamatoria. Es decir, dichos procesos de regulación y reparación tienen la responsabilidad evolutiva de atenuar la disfunción y el estrés tisulares mientras los tejidos se reintegran a la homeostasis general del organismo. Sin embargo, en ocasiones se observan fallas en tal proceso de adaptación continua al ambiente y a los agresores, en particular en el caso de organismos complejos y de reciente aparición filogenética. Los humanos son un buen ejemplo de estos últimos y, al parecer, muchas enfermedades humanas de reciente emergencia (la obesidad, las alergias, las enfermedades cardiovasculares o el cáncer) son resultado de la falta de equilibrio evolutivo ocasionada por cambios drásticos en el estilo de vida y las condiciones ambientales, aunados a un aumento sustancial en la esperanza de vida.

Las consecuencias patológicas de la inflamación se observan desde las enfermedades autoinmunes hasta las autoinflamatorias, e incluyen fibrosis o crecimientos tumorales. Esto indica que resolver la inflamación es un factor fundamental para disminuir el daño secundario y su ausencia puede significar un gran peso en la carga que suponen estas enfermedades para las sociedades contemporáneas.

La resolución de la inflamación es un proceso activo. Lo mismo que cuando ésta se genera, en dicho proceso participan numerosos mediadores y células efectoras.

De hecho, cabe destacar que, con base en modelos en roedores y algunas variantes genéticas en humanos, se ha postulado que de no ser por mecanismos antiinflamatorios coordinados entre sí y permanentemente activados, la inflamación se establecería de modo espontáneo. La reparación exitosa de los tejidos que sigue a un proceso inflamatorio requiere que se restituyan tanto estructuras como distintos tipos celulares; para ello se necesitan células epiteliales, del mesénquima y proteínas de la matriz extracelular, entre otras. Dado que la oxigenación es indispensable para que los tejidos se reparen de forma adecuada, la remodelación de la vasculatura es esencial, ya que la irrigación insuficiente se asocia a atrofia y/o fibrosis del tejido. Un punto por resaltar a este respecto es que puede observarse de forma individual o combinada la pérdida de células del parénquima (atrofia) y la acumulación excesiva de tejido conectivo (fibrosis)

booksmedicos.org

Recuadro 6-3. Los inflamasomas como ejemplo de sistemas de detección de señales de peligro

La activación de la respuesta inmunológica innata involucra diferentes moléculas solubles, de membrana celular o citosólicas, llamadas PRR. Tales receptores permiten reconocer componentes estructurales indispensables para la supervivencia de los patógenos, llamados PAMP. Los PRR mejor caracterizados son los TLR. Otro tipo de PRR son los NLR (del inglés *Nucleotide-binding oligomerization domain containing receptors*, o receptores tipo NOD), los cuales reconocen varios PAMP y también algunos productos endógenos que se liberan en respuesta a estrés o daño celular, denominados DAMP.

Los NLR están conformados estructuralmente por tres dominios responsables de dirigir la transducción de señales. Varios de estos PRR se ensamblan en complejos multiproteicos de alto peso molecular que activan la caspasa-1 al regular la activación de citocinas. A estos receptores citosólicos que regulan inflamación y piroptosis se les llama inflamasomas. Una de las subfamilias de los NLR es la de los NLRP (del inglés *NOD leucine rich repeat and pyrin domain-containing protein*, o proteína NOD con dominios de pirina y repeticiones ricas en leucina), también denominados NALP, NACHT, LRR y PYD.

El inflamasoma mejor caracterizado hasta la fecha es el NLRP3, un sistema que requiere dos señales para activarse. La primera es completamente inespecífica y ocurre cuando un leucocito es activado mediante algún PRR que active NF-κB, mismo que es necesario para inducir la expresión de NLPR3, pro-IL-1β y pro-IL-18. Luego es necesaria la activación específica del inflamasoma NLRP3. Esta segunda señal puede ocurrir en respuesta a estímulos originados por los PAMP, incluidos derivados bacterianos (endotoxinas y flagelinas), virales (ácidos nucleicos), fúngicos (β-glucanos y zimosán) y de protozoos (hemosoína). Sin embargo, la segunda señal también ocurre mediante el reconocimiento de activadores estériles o DAMP; estas señales endógenas de alarma incluyen el reconocimiento de estructuras microcristalinas (por ejemplo, los cristales de colesterol, urato monosódico, pirofosfato u oxalato de calcio e hidroxiapatita); de estímulos químicos (como asbesto, sílice y aluminio [con frecuencia utilizado como adyuvante en vacunas]); de estímulos físicos (como la radiación ultravioleta) e inclusive de derivados de la degradación de tejidos (entre éstos: fibras de β-amiloide, heparán sulfato y hialuronato). Una vez iniciada la activación, la proteína adaptadora ASC (del inglés *Apoptosis-associated Speck-like Protein Containing a Caspase recruitment domain*), la cual recluta la procaspasa-1 inactiva a través del dominio CARD para activar acaspasa-1. Por último, la caspasa-1 activada es responsable de la maduración proteolítica de pro-IL-1β y pro-IL-18, con lo que se obtienen las formas biológicamente activas IL-1β e IL-18. Los efectos biológicos de IL-1β incluyen el desarrollo de fiebre por inducción de ciclooxigenasas (COX) a nivel de los centros termorreguladores talámicos; la activación endotelial por producción de prostanoides mediante COX y expresión de moléculas de adhesión; el incremento en la síntesis de proteínas catiónicas por el hígado (como el fibrinógeno y la proteína C reactiva), y la movilización de neutrófilos y plaquetas desde la médula ósea.

Al igual que para otros mecanismos inflamatorios, hay medios para regular e inhibir las acciones del inflamasoma. Por ejemplo, cuando se activa la respuesta inmunológica adaptativa, los linfocitos T efectores y de memoria son capaces de inhibir la activación de caspasa-1 por NLRP1 y NLRP3, vía miembros de la familia de TNF; otras proteínas como Bcl-2 y Bcl-xL también lo inhiben. El hecho de que diversos virus y bacterias hayan desarrollado estrategias para inhibir las acciones del inflamasoma, sugiere que tiene un papel central en la respuesta de protección ante los microorganismos.

De hecho, ante infecciones con patógenos intracelulares, las células mieloides pueden morir por piroptosis. Éste es un tipo de muerte celular sumamente inflamatorio inducido por caspasa-1 de manera independiente a la acción de las caspasas generadoras de apoptosis. Durante la piroptosis se observa, como en la necrosis, entrada de agua y lisis osmótica, acompañada de liberación del contenido celular; todo ello es ocasionado por la rotura de la membrana plasmática. Sin embargo, también se observa degradación del DNA y condensación nuclear, pero, a diferencia de la apoptosis, no hay rotura de la membrana del núcleo, ni degradación en escalera del DNA.

Varias enfermedades se asocian a concentraciones elevadas de IL-1β, entre éstas la diabetes mellitus tipo 2 y la gota, por lo que se ha sugerido que el NALP3 tiene un papel crucial como detector de estrés metabólico.

booksmedicos.org

con pérdida secundaria de la función del tejido, sin que exista inflamación previa conocida.

Mecanismos de resolución de la inflamación

Una respuesta inflamatoria aguda exitosa culmina al eliminar a los patógenos; luego se inicia la resolución del proceso y se reparan y remodelan los tejidos que fueron dañados, para culminar cuando se restaura la función tisular normal y se regresa al estado basal de homeostasis o, en su caso, adaptarse a las nuevas condiciones de funcionamiento (véase la Figura 6-1 en páginas anteriores). Todos estos mecanismos son dirigidos principalmente por macrófagos residentes tisulares y mediadores solubles que, además de concluir el proceso inflamatorio, inician el reclutamiento y la activación de fibroblastos, cuya tarea es reparar y remodelar los tejidos lesionados durante la respuesta inflamatoria.

Los macrófagos son células clave durante todo el proceso inflamatorio, desde que inicia hasta que se resuelve y se reparan los tejidos. Su gran plasticidad les permite adaptarse y cambiar sus funciones en respuesta al medio en el que se encuentran inmersos. Luego de su reclutamiento inicial como monocitos hacia los tejidos inflamados y su posterior activación como macrófagos con fenotipo inflamatorio, sus poblaciones iniciales cambian a otras de fenotipo antiinflamatorio o supresor, en donde la producción de IL-10 tiene un papel central. A partir de aquí los caminos posibles divergen y todavía no hay claridad sobre los mecanismos subyacentes a la selección de las dos opciones posibles: el restablecimiento de la homeostasis o el desarrollo de inflamación crónica.

Así, los macrófagos son primordiales para mantener la homeostasis de los tejidos y favorecer la resolución de la inflamación. Por ejemplo, en estado basal tienen funciones antiinflamatorias, mediadas principalmente a través de la producción de IL-10, una citocina con la cual también inhiben la inflamación generada por los monocitos recién ingresados a los tejidos. Una tarea crucial de los macrófagos es fagocitar y eliminar células muertas, o en proceso de morir, y moléculas tóxicas. Esto es trascendente en particular en el caso de los neutrófilos en apoptosis, ya que eliminarlos de los tejidos es una de las condiciones fundamentales para que la inflamación se resuelva.

Diversas señales generan un cambio de fenotipo de los macrófagos de tipo inflamatorio (M1) a tipo antiinflamatorio (M2). El estrés tisular suele acompañarse de producción de glucocorticoides que tienen múltiples efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Por otro lado, el daño a los tejidos, en específico el daño epitelial, provoca la liberación de las llamadas alarminas, como IL-25, IL-33 y TSLP (del inglés *Thymic Stromal Lymphopoietin*, o linfopoyetina del estroma tímico), que actúan sobre nuocitos, mastocitos, basófilos y linfocitos Th2 $CD4^+$, lo que induce la liberación de IL-4 y de IL-13. Los nuocitos son parte de los recientemente descritos leucocitos efectores innatos, que fueron encontrados en los ganglios linfáticos de ratón en el contexto de ciertas infecciones. Dichas señales, junto con las que reciben los macrófagos al fagocitar detritus celular, estimulan el cambio de fenotipo de M1 a sus antagonistas M2 como uno de los mecanismos de resolución de la inflamación. El antagonismo sucede en parte porque, a diferencia de los M1, los macrófagos M2 suprimen la proliferación de los linfocitos T y con ello rompen el circuito de realimentación positiva con los M1. En un inicio, los macrófagos M2 producen MMP12, TIMP1 (del inglés *Tissue Inhibitor of Metalloproteases 1*, o inhibidor tisular de metaloproteinasas 1), PDGF (del inglés *Platelet-derived Growth Factor*, o factor de crecimiento derivado de plaquetas) y TGF-β1, importantes para resolver la inflamación y comenzar la reparación del tejido dañado. Sin embargo, su capacidad para activar miofibroblastos (y con ello estimular la síntesis de colágena) puede ocasionar fibrosis tisular. Como contraparte, los M2 pueden volver a modificar su fenotipo hacia uno regulador/supresor. En este caso producen ARG1, RELM-α (del inglés *REsistin-Like Molecule-α*, o molécula tipo resistina alfa), PDL-2 (del inglés *Programmed Death Ligand*, o ligando de muerte programada 2) e IL-10; con ello, además de participar en la reparación de tejidos, son capaces también de limitar la formación de fibrosis al inhibir la síntesis de colágena (Figura 6-7).

Se desconocen aún los mecanismos relacionados con este último cambio de fenotipo, así como las razones para que no se efectúe, con la consecuente formación excesiva de fibrosis tisular. La otra cara de la moneda de la supresión de las funciones de los linfocitos T es que si ocurre antes de tiempo o se evita su plena expresión, es posible que el proceso inflamatorio se prolongue: la acción de los linfocitos Th1 $CD4^+$ es crucial en la inflamación, pero también en el inicio de la regulación de la producción de quimiocinas y citocinas por los macrófagos. Lo contrario también es cierto: una deficiencia de linfocitos T reguladores (Treg) contribuye a la persistencia de la inflamación.

Puede entenderse que la falla en alguno de estos mecanismos retrasa o evita que se resuelva la inflamación. El retraso en la fagocitosis de células en apoptosis puede provocar que progresen al siguiente estado

booksmedicos.org

celular: la necrosis. Desde el punto de vista evolutivo, la presencia de células necróticas se interpreta como un signo de infección, de manera que no influyen del mismo modo sobre su entorno que las células en apoptosis. A diferencia de las células en apoptosis, las células en necrosis liberan productos celulares proinflamatorios. Los macrófagos pueden fallar en fagocitar a los neutrófilos en apoptosis debido a algunas deficiencias, por ejemplo en la producción de moléculas que funcionan como opsoninas (C3b, C4b, proteína C reactiva, IgG, fosfatidil serina) o de los receptores de éstas en los propios macrófagos. También es posible que el propio estado inflamatorio prolongue la vida de los neutrófilos gracias a la presencia de factores de crecimiento que inducen al inhibidor de la apoptosis, la survivina (del inglés *survivin*) y a la capacidad de producir ATP en condiciones anaerobias por la presencia de HIF-1A (del inglés *Hypoxia Inducible Factor 1A*, o factor inducible por hipoxia 1A).

Factores solubles que contribuyen a la resolución de la inflamación

Las células ejercen sus funciones antiinflamatorias mediante moléculas clasificadas en citocinas, inhibidores de proteasas, lípidos, gases, adenosina y acetilcolina.

Citocinas

Ya se mencionaron las dos citocinas clave en la resolución de la inflamación: IL-10 y TGF-β. La producción de IL-10 está estrictamente regulada y no alcanza su plena expresión si las células productoras no han recibido al menos dos señales confirmatorias de que existe un proceso inflamatorio en curso, la ocupación de TLR y otra proveniente de moléculas liberadas por la propia inflamación. La IL-10 tiene un papel central en la regulación de la inflamación y su producción deficiente contribuye a que no se resuelva. Las fallas en la producción de citocinas antiinflamatorias puede deberse a mutaciones que afecten su transcripción, o bien a deficiencias de otras citocinas, como IL-13, que incrementan la producción de TGF-β y de IL-10.

Inhibidores de proteasas

El SLPI (del inglés *Secretory Leukocyte Protease Inhibitor*, o inhibidor de peptidasas leucocitario secretado) es una proteína de expresión tardía en macrófagos estimulados. Su papel para resolver la inflamación y reparar heridas parece muy importante. Por un lado tiene actividad antibacteriana, antifúngica y antiviral, por otro lado evita la acción de TNF sobre la activación de neutrófilos, con lo que evita la producción de elastasa por dichas células. Por último inhibe proteasas de serina, con lo que protege las superficies epiteliales de enzimas proteolíticas endógenas. Además de suprimir la producción de elastasa por neutrófilos, cuando el SLPI se une a la progranulina evita su digestión a granulina, la cual induce la producción de la quimiocina CXCL8 en células epiteliales. La progranulina es un factor de crecimiento epitelial que participa como mediador en la reparación de heridas. Así que una expresión subóptima favorece la inflamación persistente; no obstante, la expresión exagerada tiene influencia sobre el crecimiento de tumores.

Gases

Las ROS y las RNS (especies reactivas del nitrógeno) son moléculas que interactúan entre sí y participan en la regulación de la función de la mayoría de las células. Sus niveles elevados están involucrados en daño celular, pero también tienen importantes acciones que ayudan a resolver la inflamación. Por ejemplo, disminuyen la diapédesis al interferir con acciones de las moléculas de adhesión y suprimen la producción de IL-1β y de IL-18. La IL-10 induce la producción de monóxido de carbono (CO) al activar la enzima hemooxigenasa-1. El CO producido de esta forma tiene un papel central en la respuesta de defensa al estrés generada por radicales libres de oxígeno, por ejemplo durante un choque endotóxico o el daño provocado por un proceso de isquemia-reperfusión. Entre otras acciones tiene un efecto vasodilatador, estimula la producción de IL-10, inhibe la agregación plaquetaria, la producción de TNF y evita la apoptosis de células endoteliales. Otro gas, el sulfuro de hidrógeno (H_2S), también es capaz de incrementar la producción de CO.

Lípidos

Modelos experimentales en múridos han permitido documentar que el tráfico leucocitario hacia y desde los tejidos tiene relación temporal con distintos mediadores lipídicos. Como ya se mencionó, la respuesta inflamatoria moviliza los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares, sobre todo epiteliales; en un inicio el ω-6, el ácido araquidónico que luego es sustituido por los ω-3 eicosapentaenoico y docosahexaenoico. A partir del ácido araquidónico se sintetizan prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT) que provocan vasodilatación y reclutamiento de neutrófilos, respectivamente. En

booksmedicos.org

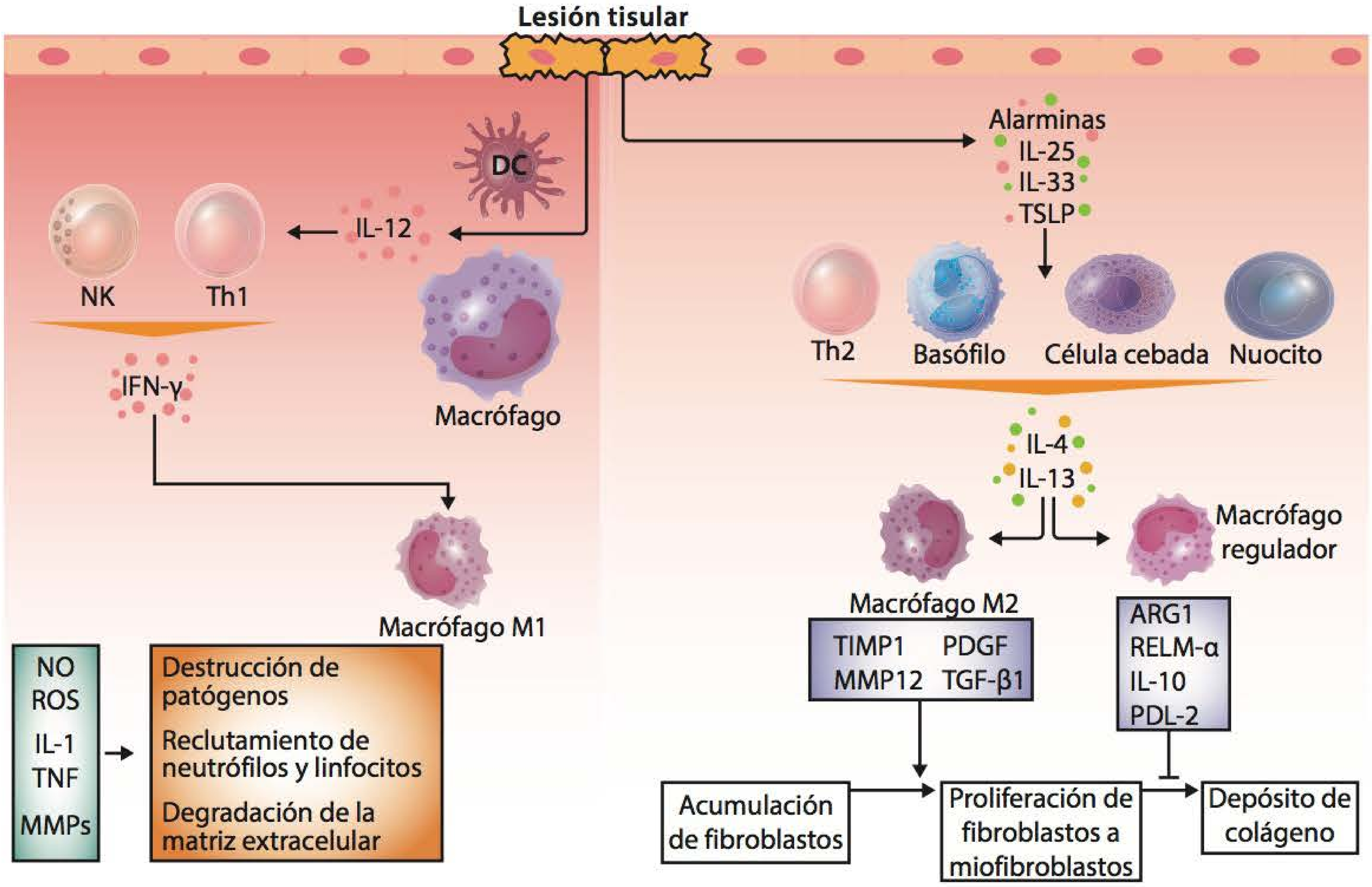


Figura 6-7. Respuestas dependientes de macrófagos M1 y M2 ante una lesión tisular
La respuesta inicial a los retos detectados por los macrófagos y las células dendríticas residentes en los tejidos pasa por la activación de linfocitos productores de IFN-gamma, citocina que dirige la diferenciación de los macrófagos al fenotipo M1. Diversas señales generan un cambio de fenotipo de los macrófagos de tipo inflamatorio (M1) a tipo antiinflamatorio (M2). El daño epitelial provoca la liberación de alarminas (como IL-25, IL-33 y TSLP) que actúan sobre nuocitos, mastocitos, basófilos y linfocitos Th2 CD4+ al inducir la liberación de IL-4 y de IL-13. Dichas señales estimulan el cambio de fenotipo de M1 a M2 como uno de los mecanismos de resolución de la inflamación. Al inicio los macrófagos M2 producen MMP12, TIMP1, PDGF y TGF-β1, importantes para resolver la inflamación e iniciar la reparación del tejido dañado. Sin embargo, también pueden activar miofibroblastos, y con ello estimular la síntesis de colágena que conduce a fibrosis tisular. En contraparte, los M2 pueden modificar su fenotipo hacia uno regulador/supresor. En tal caso producen ARG1, RELM-α, PDL-2 e IL-10. Los M2 reguladores, además de participar en la reparación de tejidos, limitan la formación de fibrosis al inhibir la síntesis de colágena.

algunos casos, los neutrófilos reclutados expresan enzimas diferentes, con lo que cambian la producción de PG y LT por ácido epoxieicosatetraenoico (EET) y lipoxinas (LX). El primero inhibe al NF-κB y la inducción de COX2. Las LX, que derivan tanto del ácido araquidónico como de ácido 15-hidroxieicosatetraenoico (HETE), inhiben el influjo de neutrófilos y favorecen el de monocitos, de forma que se estimula la fagocitosis y la salida por vía linfática de los polimorfonucleares muertos de los tejidos. El EPA y DHA, a su vez, son precursores de las resolvinas, protectinas y maresinas, que tienen un papel importante en la resolución de la inflamación por mecanismos similares a los de las LX (Figura 6-8).

La propia enzima COX2 cambia de actividad: al principio de la respuesta inflamatoria genera la producción de PGE2, pero después induce la producción de 15-deoxi-D-prostaglandina J, que tiene efectos antiinflamatorios prominentes por medio de la inhibición tanto de la migración de neutrófilos como de la producción de ROS. Desde el punto de vista médico, ésta es la causa por la que el inhibir COX2 en etapas tardías de un proceso inflamatorio puede tener efectos opuestos a los esperados.

Otras moléculas capaces de regular la respuesta inflamatoria son el S1P (del inglés *Sphingosine-1-Phosphate*, o fosfato de esfingosina-1) que induce la liberación de NO por células endoteliales, y la adenosina derivada de ATP que al activarse participa en la reparación de heridas.

Neurotransmisores

El sistema nervioso autónomo también participa en la resolución de la inflamación por medio del nervio vago. Se ha demostrado que existe un reflejo inflamatorio que alerta al sistema nervioso de un reto inflamatorio. El arco aferente de este reflejo está formado por neuronas sensoriales del vago (estimuladas por IL-1β y tal vez por otras moléculas endógenas o exógenas que hacen sinapsis con interneuronas en el tallo cerebral, que, a su vez, conectan con el

booksmedicos.org

núcleo motor del vago iniciando el arco eferente). Estas neuronas del vago hacen sinapsis en el ganglio celiaco con las neuronas del nervio esplénico. En el bazo existen linfocitos T con receptores para norepinefrina, que es liberada por el nervio esplénico; los linfocitos T liberan acetilcolina, que es captada por receptores α7-nicotínicos en la superficie de macrófagos del propio bazo. La consecuencia es que se inhibe la acción de NF-κB, un factor de transcripción crucial para que se expresen genes que codifican para citocinas proinflamatorias, como TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 y HMGB1 (Figura 6-9). Hace poco un grupo de investigadores mexicanos reportó que la electroacupuntura aplicada al nervio ciático también regula la respuesta inflamatoria sistémica.

Fallas en la resolución de la inflamación

Si la respuesta inflamatoria aguda no se resuelve, el proceso inflamatorio persiste y adquiere nuevas características. El infiltrado de neutrófilos es reemplazado por macrófagos, con frecuencia en asociación con linfocitos T. Si los efectos combinados de estas células son aún insuficientes, se inicia una respuesta inflamatoria crónica que implica la formación de granulomas. Los intentos infructuosos de los macrófagos por engullir y digerir patógenos o cuerpos extraños lleva a la formación de dichos granulomas, en un intento final de proteger al hospedero. En adición a los patógenos, la inflamación crónica también puede estar asociada con otras causas de daño tisular, por ejemplo las respuestas autoinmunes o los cuerpos extraños indigeribles. En ocasiones, la falta de regulación de subpoblaciones de linfocitos T CD4+ puede llegar a conducir al desarrollo de daño al propio organismo, lo que genera fenómenos de hipersensibilidad o de autoinmunidad.

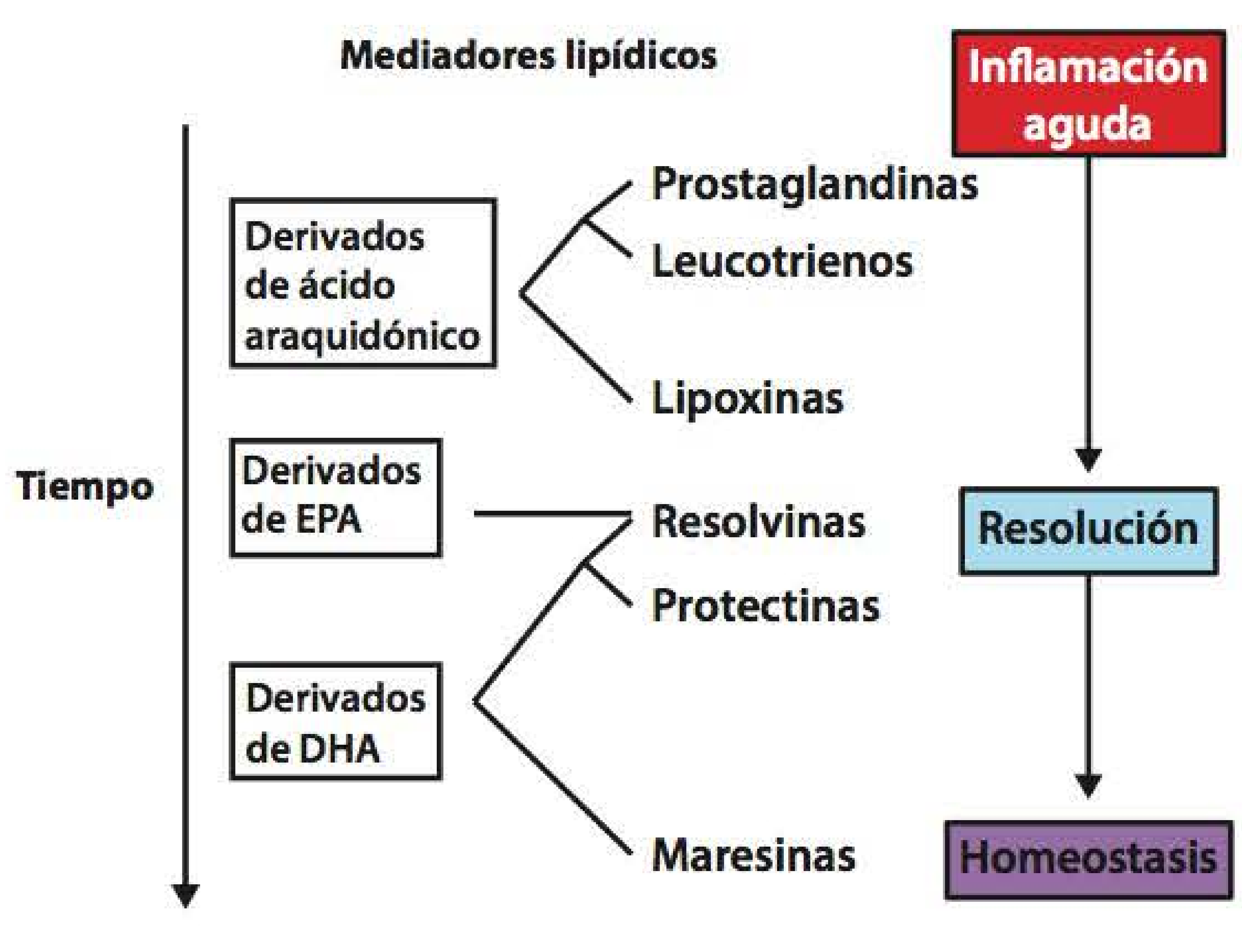


Figura 6-8. Mediadores lipídicos de la inflamación
El tráfico leucocitario hacia y desde los tejidos tiene relación temporal con los distintos mediadores lipídicos. Al inicio de la respuesta inflamatoria se moviliza el ácido araquidónico, que luego es sustituido por los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA). A partir del ácido araquidónico se sintetizan prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT). Los neutrófilos reclutados eventualmente expresan diferentes enzimas, con lo que cambia la producción a lipoxinas (LX). Éstas inhiben el influjo de neutrófilos y favorecen el de monocitos. El EPA y DHA, que a su vez son precursores de las resolvinas, protectinas y maresinas, tienen un papel importante en la resolución de la inflamación por mecanismos similares a los de las LX.

Así como la inflamación puede pasar de aguda a crónica si no se resuelve, los padecimientos vinculados con inflamación crónica pueden atravesar por periodos en los que ésta se agudiza. Tal es el caso de la aterosclerosis, en la que la íntima arterial se inflama de manera crónica, pero es posible que un cuadro de inflamación aguda genere fragilidad de una placa de ateroma y la haga vulnerable a una fisura o rotura, con lo que se presenta un síndrome coronario agudo. Otros ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas con agudizaciones periódicas son: artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias intestinales, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y algunos tipos de cáncer.

Las fallas en la resolución de la inflamación pueden ser resultado de varios factores no excluyentes, como la estimulación persistente, la incapacidad de eliminar al inductor, las respuestas excesivas en magnitud o duración, o la disfunción o el daño tisular permanente. En ciertos casos, la inflamación se resuelve, aunque de forma inadecuada, lo que genera disfunción permanente por trastornos anatómicos que en ocasiones llevan a la muerte.

Diversos agentes exógenos y endógenos pueden estimular de forma persistente al organismo, lo que implica un reto constante para la homeostasis que impide que la inflamación se resuelva. Ejemplos de ello son los microorganismos con capacidad de establecerse de forma crónica (como *M. tuberculosis*), alérgenos (p. ej., las proteínas Derp2, presentes en las heces de los ácaros del polvo), las partículas no degradables (como el asbesto) e incluso los cristales de partículas endógenas (p. ej., el colesterol). El humo del cigarro, claramente asociado con enfermedades respiratorias crónicas, cardiovasculares y tumorales, se ha descrito como un inductor de inflamación crónica que genera daño celular y tisular, además de que afecta la capacidad fagocítica de los macrófagos. (Tabla 6-3).

En seguida se exponen algunas patologías que ejemplifican las fallas en la resolución de la inflamación.

booksmedicos.org

Alergias por mimetismo funcional

Si bien la respuesta inflamatoria generada por las alergias no es la clásica, en ocasiones éstas representan un ejemplo de cómo ciertos mecanismos de vigilancia llegan a ser activados por moléculas pequeñas no patógenas *per se*, pero que pueden despertar respuestas dañinas porque poseen homología funcional con moléculas de patógenos. Así, algunos alérgenos tienen actividad proteolítica y por ello pueden iniciar la vía inmunológica que suele ser inducida por los helmintos, ya que estos patógenos típicos de los epitelios mucosos se caracterizan por contener gran número de proteasas.

Otro es el caso de una de las fuentes de alérgenos aéreos más importantes para pacientes asmáticos, las heces de los ácaros del polvo, cuyo principal alérgeno, Derp2, posee homología estructural y funcional con el componente de TLR4 que se une a lipopolisacáridos (LPS), lo que facilita la señalización vía dicho receptor y la desviación de la respuesta hacia una tipo Th2. De esta manera, el ingreso de Derp2 por vía mucosa induce la activación de mastocitos y otras células que liberan aminas vasoactivas y mediadores lipídicos que inducen aumentos en la producción de moco, la permeabilidad vascular, la vasodilatación y los movimientos peristálticos, lo mismo que fuga de líquido al intersticio y contracción del músculo liso bronquial.

Un caso extremo se observa cuando un alérgeno ingresa de forma sistémica al organismo, lo que causa activación diseminada de los mastocitos. La desgranulación de éstas y otras células provoca la dilatación de los vasos sanguíneos y el aumento de su permeabilidad, y la contracción generalizada del músculo liso. La caída de la presión arterial por pérdida de las resistencias vasculares periféricas ocasiona choque distributivo, mientras que la constricción de las vías aéreas superiores causa asfixia e hipoxia tisular; tales son las manifestaciones que caracterizan el choque anafiláctico.

Sepsis, un ejemplo de regulación inapropiada

Un claro ejemplo de regulación inapropiada de la respuesta del hospedero contra un agresor es observable en el contexto clínico de la sepsis. Si bien el sistema inmunológico de los mamíferos ha evolucionado a la par de los retos antigénicos planteados por los patógenos, también se han generado mecanismos de contrarregulación que permiten restaurar de forma rápida la homeostasis tisular. Sin embargo, la respuesta del sistema inmunológico del hospedero contra algún microorganismo se puede tornar sistémica y ocasionar el llamado SIRS (del inglés *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). En ocasiones, el SIRS, asociado con infección, puede avanzar hasta producir hipotensión, hipoperfusión y disfunción orgánica, lo que lleva a la pérdida de la homeostasis generalizada del organismo, un estado clínicamente definido como choque séptico que incluso puede provocar falla orgánica múltiple (Figura 6-10).

La secuencia de eventos que siguen a un insulto lesivo es similar, sin importar la naturaleza del mismo, lo que sugiere que el SIRS es un mecanismo de defensa del organismo que trata de restaurar la homeostasis tisular. Así, poco después del reto antigénico que suele iniciarse por la presencia de endotoxinas o exotoxinas bacterianas, algunos macrófagos residentes tisulares inician la producción local de citocinas, como TNF e IL-1β, que promueven la liberación de quimioatrayentes, con el consecuente reclutamiento de neutrófilos de la circulación sistémica hacia el intersticio. Estas células se caracterizan por mostrar una respuesta microbicida elevada, a expensas de profuso daño tisular inespecífico. Casi de inmediato, pequeñas cantidades de estas citocinas producidas en forma local son liberadas hacia la circulación, lo que incrementa la activación de células endoteliales de vasos locales y facilita el reclutamiento de macrófagos y plaquetas desde la circulación. Además, una parte de estas citocinas alcanza el hígado, donde incrementan de modo considerable la producción de diferentes proteínas con actividad antiinflamatoria y antagonismo endógeno; algunas de éstas (por ejemplo, la proteína C reactiva y otras pentraxinas) funcionan como marcadores de fase aguda y su función está más bien dirigida a marcar o señalizar detritus celulares y apoptóticos para su posterior fagocitosis.

La correlación entre las cascadas de la inflamación y la coagulación es crucial para entender los intentos del organismo de reparar potenciales tejidos dañados y la progresión de la inflamación a SIRS. Las citocinas liberadas ante el estímulo nocivo activan las superficies endoteliales que liberan factor tisular, el cual tiene función inflamatoria intrínseca y promueve la producción de trombina; además, TNF e IL-1β desacoplan el sistema de fibrinólisis vía la producción del inhibidor del activador del plasminógeno.

Más aún, estas citocinas inducen la producción hepática de fibrinógeno y otros factores de coagulación, mientras que alteran mecanismos antiinflamatorios y anticoagulantes naturales (entre otros, los dependientes de antitrombina y proteína

booksmedicos.org

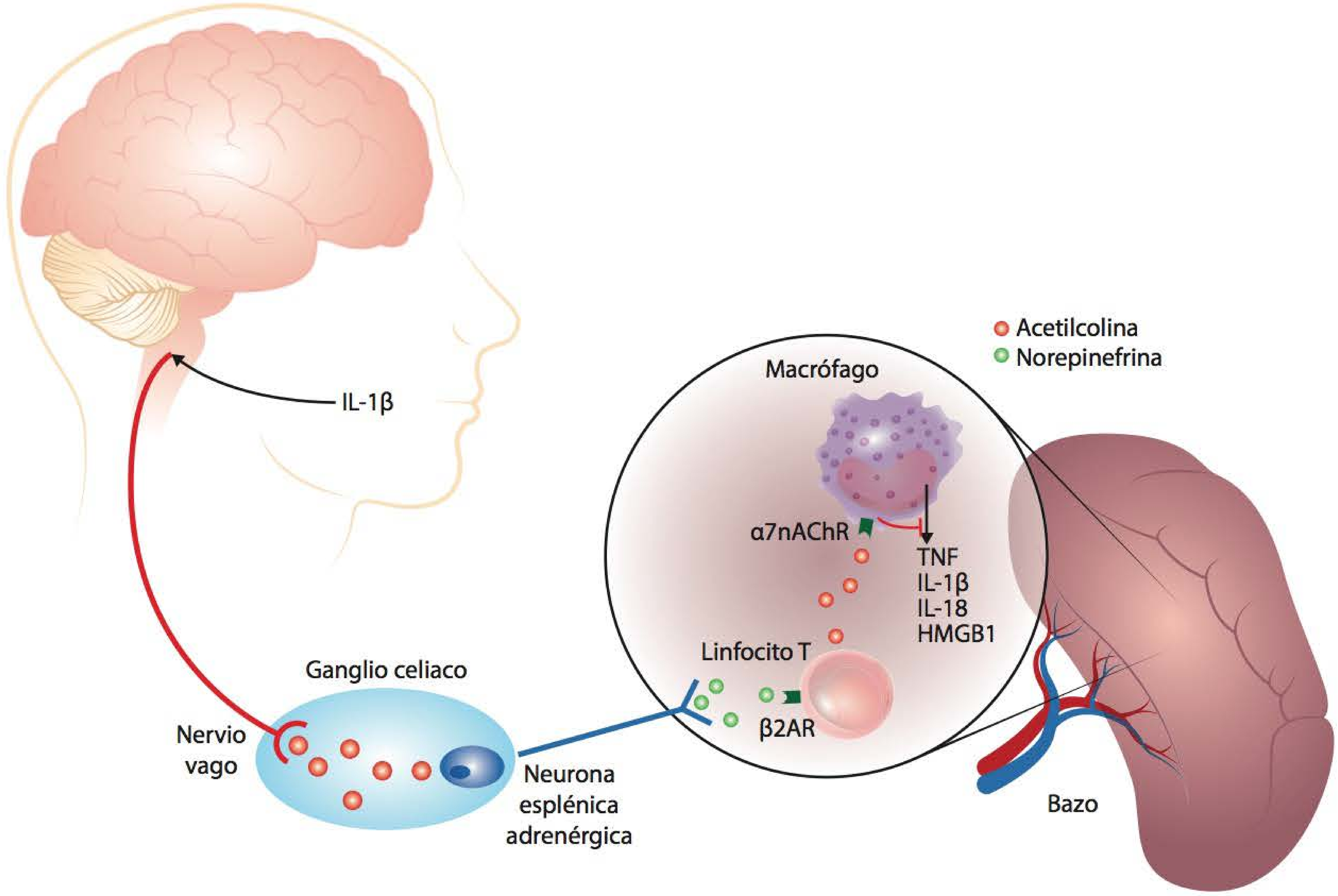


Figura 6-9. **Participación del sistema nervioso autónomo en la regulación de la inflamación**
El sistema nervioso autónomo también participa para resolver la inflamación a través del nervio vago. Se ha demostrado la existencia de un reflejo inflamatorio que alerta al sistema nervioso de un reto de este tipo. El arco aferente del reflejo está formado por neuronas sensoriales del vago, estimuladas por IL-1β y tal vez por otras moléculas endógenas o exógenas que hacen sinapsis con interneuronas en el tallo cerebral, que a su vez conectan con el núcleo motor del vago e inician el arco eferente. Estas neuronas del vago hacen sinapsis en el ganglio celiaco con las neuronas del nervio esplénico. En el bazo existen linfocitos T con receptores para norepinefrina (β2AR), que es liberada por el nervio esplénico; los linfocitos T a su vez liberan acetilcolina, que es captada por receptores colinérgicos α7-nicotínicos (α7nAChR) en la superficie de los macrófagos del propio bazo. La consecuencia es que se inhibe la acción de NF-κB, factor de transcripción crítico para la expresión de genes que codifican para citocinas proinflamatorias, como TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 y HMGB1.

C activada). Tales factores, aunados al reclutamiento local de plaquetas y a los efectos procoagulantes del sistema del complemento, son potencialmente responsables de la trombosis microvascular y la disfunción tisular resultante que caracterizan a los procesos infecciosos no controlados.

Tabla 6-3. **Agentes exógenos y endógenos que pueden estimular persistentemente al organismo**

Agentes	Ejemplos	Fuente/origen
Microorganismos	*M. tuberculosis*	Infección
Alérgenos	Derp2	Ácaros del polvo
Partículas no degradables	Asbesto Sílice	Contaminación ambiental
Cristales	Colesterol Urato monosódico Pirofosfato de calcio dihidratado	Ingesta y productos del metabolismo
Antígenos de alimentos	Ácido *N*-glucolilneuramínico (Neu5Gc)	Carne roja y productos lácteos

booksmedicos.org

Por último, si la activación de la inflamación no es controlada y no se restaura la homeostasis orgánica, la respuesta inflamatoria progresa hasta inducir la activación sistémica de diversas cascadas humorales (cascadas de coagulación, del sistema del complemento, bradicininas, derivados del ácido araquidónico y sistemas de liberación de óxido nítrico) y del sistema reticuloendotelial, lo que provoca la pérdida de la integridad del aparato circulatorio y el desarrollo de síndrome de disfunción orgánica múltiple con hipotensión, hipoperfusión tisular y daño orgánico grave.

En contraposición al SIRS (el cual tiene la función evolutiva de destruir organismos infecciosos mediante la activación del sistema inmunológico) hay una respuesta sistémica, también dependiente del sistema inmunológico, que tiene la tarea evolutiva de restaurar la homeostasis. El CARS (del inglés *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*, o síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria) no sólo es la respuesta natural de cese del SIRS, ya que puede existir de forma independiente a éste. En esencia, el CARS se caracteriza por anergia de respuestas cutáneas, reducción en el número de linfocitos activados mediante la inducción de apoptosis, baja de la producción de citocinas por parte de los monocitos mediante mecanismos de desensibilización, reducción en el acoplamiento y la presentación de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase II por las células dendríticas tisulares y otras células presentadoras de antígenos profesionales, producción de antagonistas naturales de los receptores para TNF e IL-1, y expresión de citocinas con propiedades antiinflamatorias, como la IL-10 y el TGF-β.

Desde el punto de vista temporal, el CARS se activa en espejo con el SIRS, orquestando finamente un mecanismo de contrarregulación que mantiene el equilibrio homeostático y evita el daño tisular grave sin interferir con la eliminación de los patógenos. Sin embargo, cuando el CARS se activa de forma inapropiada, ya sea por actividad incrementada o porque lo hace a destiempo, deja al hospedero demasiado vulnerable ante los retos patogénicos, un estado patológico al que con frecuencia se le llama inmunoparálisis.

Los cristales indigeribles

Los cristales de urato monosódico (relacionados con los ataques de artritis aguda en la gota), el pirofosfato de calcio, (vinculado con la seudogota) y los cristales de colesterol asociados con la aterosclerosis son detectados por el inflamasoma NLRP3, el cual inicia la cascada inflamatoria por activación de IL-1β. Una vez producida IL-1β, se puede inducir la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, la expresión de COX2, proteína C reactiva, amiloide sérico A y fibrinógeno. Más aún, IL-1β induce la producción de colagenasas por células sinoviales y de metaloproteasas por condrocitos y por macrófagos de la íntima arterial. Esto sugiere que el inflamasoma NLRP3 juega un papel importante en las artropatías microcristalinas y en la aterosclerosis.

El ejemplo arquetípico de activación estéril del sistema inmunológico innato mediante DAMP es la gota. En esta patología se asume que la sobresaturación de ácido úrico sérico más allá de su límite de solubilidad (~7 mg/dl) induce la cristalización de urato monosódico. Estos cristales pueden ser reconocidos mediante TLR-2 y TLR-4 en la membrana celular de sinoviocitos de linaje monocítico, y su fagocitosis desestabiliza las vesículas lisosomales, lo que genera la liberación de especies reactivas del oxígeno y proteasas. Esto inicia la activación de la criopirina (NLRP3), que recluta a la proteína ASC y a CARD8, para conformar la plataforma de activación de procaspasa-1. La liberación de IL-1β activa al endotelio y así se permite el influjo de cantidades masivas de neutrófilos desde la circulación; es importante mencionar que la cavidad sinovial es un espacio habitualmente vedado al ingreso de neutrófilos. Éstos pueden reconocer a los cristales de urato monosódico y liberar las sustancias proteolíticas contenidas en sus gránulos citoplasmáticos.

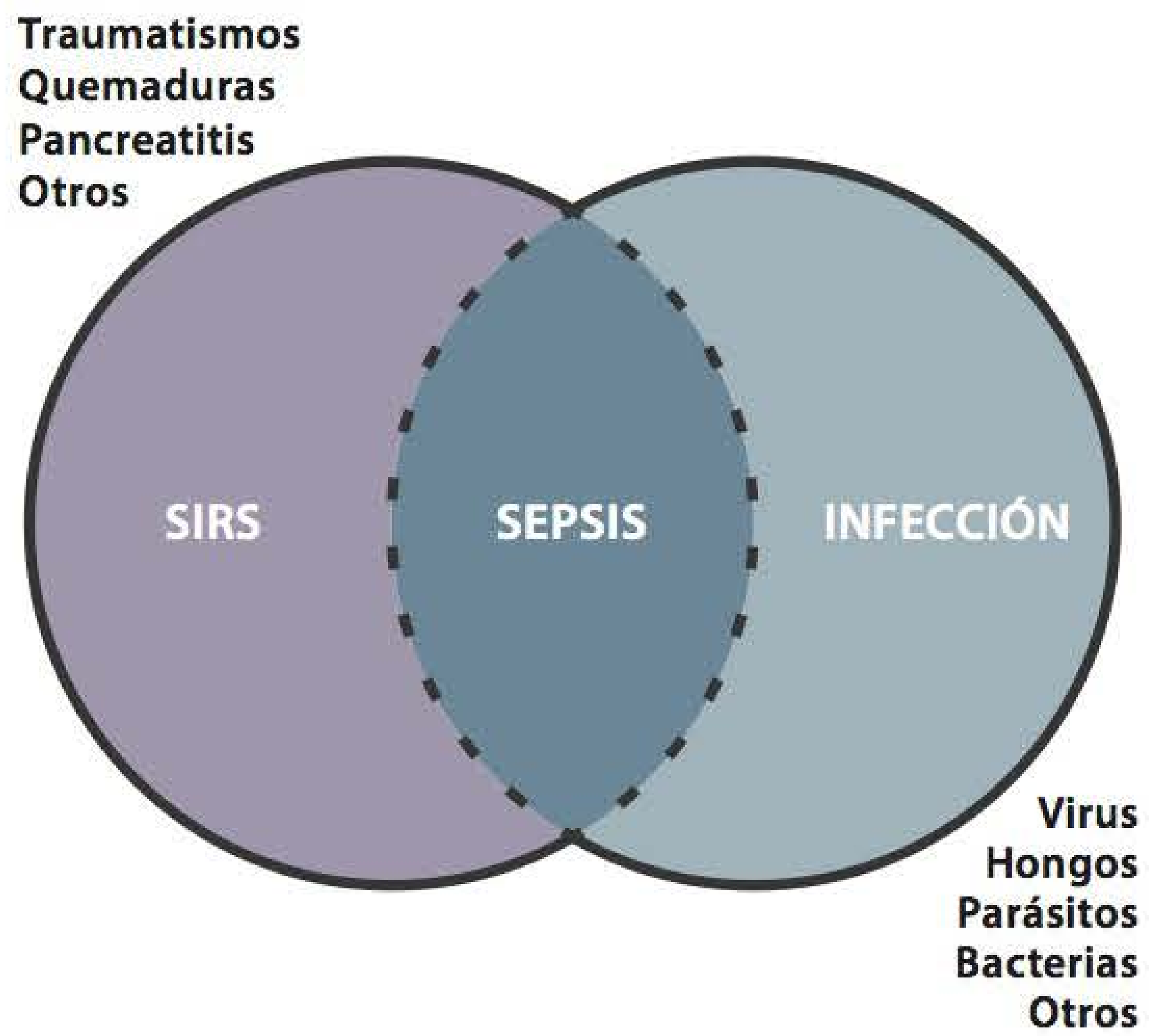


Figura 6-10. Espectro clínico del SIRS
El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es inespecífico y se desencadena por estímulos de distinta naturaleza, infecciosa o no. En este último caso se incluyen eventos como isquemia, quemaduras, traumatismos y pancreatitis. El SIRS asociado a infección es conocido como sepsis.

booksmedicos.org

Al final, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos, la regulación positiva de citocinas antiinflamatorias como el TGF-β y la IL-10, la liberación de lipoxinas y resolvinas vía COX, el incremento en la producción de antagonista del receptor de IL-1, el influjo de ApoB y E (entre otras proteínas plasmáticas) a través del endotelio permeable, la inducción de receptores de proliferación peroxisomal en células de linaje monocítico y el desacoplamiento del inflamasoma NLRP3 mediante la coseñalización CD40/CD40-L permiten la resolución espontánea del ataque agudo de gota en el curso de 5 a 7 días, aun cuando persistan los cristales de urato monosódico dentro del líquido sinovial.

Síndromes autoinflamatorios, respuesta extrema a productos endógenos

El grado máximo de expresión de daño mediado por los sistemas de vigilancia de productos generados en el medio endógeno son los síndromes autoinflamatorios, un grupo de padecimientos hereditarios con episodios inflamatorios autolimitados recurrentes, caracterizados por fiebre, sinovitis, serositis, exantema y conjuntivitis. Este grupo de fiebres periódicas hereditarias comparten mutaciones que afectan el gen que codifica al NLRP3, de forma que las células mieloides de estos individuos producen cantidades excesivas de IL-1β. Tales patologías incluyen el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío, el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria sistémica de inicio neonatal.

El estrés oxidante y sus repercusiones

El oxígeno atómico posee dos electrones libres; esto lo hace susceptible de reducirse y generar la formación de radicales libres: superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, ion hidroxilo y óxido nítrico. La producción de ROS forma parte de los mecanismos de respuesta ante trastornos de la homeostasis. Por ejemplo, son producidos por macrófagos como defensa antimicrobiana, pero además son fundamentales en el inicio de diversas cascadas de señalización, entre las que se encuentran los mecanismos que detonan la apoptosis y la expresión de varios genes relacionados con las respuestas de estrés. También se generan durante procesos fisiológicos, por ejemplo, como un producto secundario del transporte de electrones en las mitocondrias durante la respiración celular. Sin embargo, su producción en exceso o su acumulación están vinculadas de manera estrecha a la inflamación no resuelta, debido a que al reaccionar covalentemente con moléculas de muy diversa índole dañan los tejidos y pueden provocar necrosis celular y tisular. Por ello, la resolución de la inflamación y la supervivencia dependen en gran medida de los mecanismos de remoción de las ROS. Uno de los más importantes es el glutatión. Las propias ROS activan el factor de transcripción necesario para incrementar las enzimas que sintetizan este antioxidante poderoso. Otras actividades autorreguladoras de las ROS son la inhibición de la expresión de COX2, iNOS, IL-6 e IL-17. Sobra decir que el balance es vital. La preeminencia de las ROS sobre sus moléculas reductoras genera el estrés oxidante.

Diversas enfermedades crónicas están asociadas al estrés oxidante, entre éstas las enfermedades metabólicas y cardiovasculares que son las principales causas de morbimortalidad en muchos países, incluido México. El estrés mitocondrial y del retículo endoplásmico (generado por condiciones como hiperglucemia o por exceso de ácidos grasos libres) estimula un aumento en la producción de ROS; una de ellas, el superóxido, reacciona con el óxido nítrico (NO) y forma peroxinitrito. Lo anterior tiene al menos dos consecuencias: una es la disminución de la biodisponibilidad del NO y la otra es un mayor estrés mitocondrial por acción del peroxinitrito. Si consideramos que las citocinas inflamatorias como TNF, IL-1 e IL-6, y las propias ROS (vía la activación de cinasas de serina) tienen la capacidad de bloquear la producción de NO endotelial, no es extraño que entre la falta de producción de NO y su biodisponibilidad disminuida se genere una grave disfunción del endotelio. La disfunción endotelial se asocia con aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, así como con hipertensión arterial. Es comprensible entonces que la asociación de trastornos metabólicos e inflamación aceleren la presencia de enfermedades cardiovasculares.

La obesidad, que ya se considera una epidemia, subyace a varias patologías que incluyen las enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Se trata de una inflamación no resuelta relacionada con la producción excesiva de ROS debido a estrés mitocondrial y del retículo endoplásmico de células de músculo liso vascular, endoteliales y adipocitos. El estrés mitocondrial puede detonarse debido a hipoxia generada por la compresión de los vasos sanguíneos del tejido graso por los propios adipocitos hipertróficos. Estos adipocitos pierden volumen citosólico a expensas de su vacuola lipídica, lo que disminuye su capacidad de acumular sistemas reductores. Si a esto se suma la presencia de hiperglucemia y exceso de ácidos grasos

booksmedicos.org

libres, se incrementa el estrés de los organelos celulares, de forma que en la obesidad el estrés oxidante es marcado, lo que puede generar necrosis de los adipocitos. En tales condiciones, los macrófagos y los adipocitos del tejido adiposo visceral producen citocinas inflamatorias, con lo que cierran el círculo vicioso.

Es posible también lo contrario: la producción deficiente de ROS evita que se resuelva la inflamación, como parece ser el caso de la enfermedad granulomatosa crónica (EGC), en la que la explosión respiratoria de todos los fagocitos es deficiente. Lo mismo sucede cuando hay deficiencia en el inflamasoma NLRP3 o sus productos. Los ratones con este trastorno no reclutan con la misma velocidad que sus contrapartes silvestres células inflamatorias a los pulmones en respuesta al virus de la influenza, y presentan mayor mortalidad, acompañada de mayor extensión de la necrosis y fibrosis pulmonares. Otra patología crónica y recurrente relacionada con deficiencias en la capacidad de inducir inflamación es la enfermedad de Crohn. Algunas citocinas que producen los macrófagos de estos pacientes, lejos de ser secretadas son degradadas, lo que provoca la penetración bacteriana más allá de la mucosa intestinal y genera inflamación intestinal profunda.

Daño persistente al DNA como causa de inflamación crónica

El daño al DNA que se acumula en un organismo es un importante inductor de inflamación; el principal factor de este daño es la edad. Las células senescentes cambian su fenotipo y comienzan a secretar citocinas inflamatorias, lo que genera un circuito de realimentación positiva que amplifica la disfunción, el daño y la degeneración tisulares, y puede conducir al desarrollo de inflamación crónica. Las posibles transformaciones celulares asociadas al DNA dañado, aunadas a los factores de crecimiento producidos durante la inflamación persistente, favorecen la malignidad, la invasividad y la capacidad de extenderse a otros tejidos (metástasis) de células transformadas. La propia presencia de tumores genera una estimulación persistente.

Alteraciones en los mecanismos de reparación tisular

Los macrófagos M2 en su fenotipo regulador/supresor pueden modular la formación de tejido fibroso. Si esto falla, la fibrosis generada puede tener consecuencias en la función del tejido o tejidos involucrados. Las células productoras de colágena pueden generar fibrosis si aumentan en número, actividad o vida media. Lo primero depende de quimiocinas que atraen fibrocitos a los tejidos inflamados; lo segundo, del TGF-β que promueve su diferenciación a fibroblastos, y la vida media depende de los factores que regulan su apoptosis.

Dado que el TGF-β se secreta unido a otras dos proteínas que lo mantienen latente, su actividad depende de las proteasas que lo liberan de dicho complejo. En otras palabras, el grado de fibrosis depende en gran medida del balance entre proteasas y sus inhibidores, que, a su vez, está finamente regulado por las ROS. Además del TGF-β, otras moléculas participan en la generación de fibrosis: IL-13, angiotensina II y proteínas de la matriz extracelular. Los antagonistas de este proceso son IFN-γ, IL-12, IL-10 e IL-13aR2 (un receptor señuelo).

La reparación de tejidos es un proceso dinámico mediado por diferentes moléculas solubles y células encargadas de la producción de proteínas de la matriz extracelular y de la proliferación celular para el restablecimiento del tejido lesionado. Por lo regular, la cascada de eventos que producen la reparación del tejido lesionado se conduce por un tipo particular de citocinas: los factores de crecimiento, generados por macrófagos y fibroblastos. Los dominios globulares en las proteínas de la matriz extracelular, como la fibrilina, se unen a diferentes factores de crecimiento y los mantienen en un estado *latente*; cuando esta proteína de la matriz extracelular es disgregada por lesión o remodelado tisular, se liberan los factores de crecimiento y su efecto es inmediato. Durante la fase aguda de un proceso inflamatorio, hay producción de factores de crecimiento con actividad inflamatoria, como TGF-β, PDGF y G-CSF (del inglés *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* o factor estimulante de colonias de granulocitos). Durante la fase de proliferación celular y formación del tejido de granulación (un *momentum* inmunológico caracterizado por vasculogénesis acelerada), sobresalen el EGF (del inglés *Epidermal Growth Factor* o factor de crecimiento epidérmico), el VEGF y el NGF (del inglés *Nerve Growth Factor* o factor de crecimiento del tejido nervioso). Por último, la etapa de remodelación tisular (dominada por la producción masiva de matriz extracelular y proliferación de células progenitoras, como los miofibroblastos y condroblastos) es dirigida por los FGF (del inglés *Fibroblast Growth Factor*, o factor de crecimiento de fibroblastos) y CTGF (del inglés *Connective Tissue Growth Factor*,

booksmedicos.org

o factor crecimiento del tejido conjuntivo) junto con TGF-β y PDGF.

Cicatrización fibroproliferativa

La cicatrización fibroproliferativa es un ejemplo de desenlace inadecuado de reparación tisular. En ocasiones, los procesos de reparación y remodelado tisular que siguen a una lesión traumática o quirúrgica pueden alterarse y generar desórdenes fibroproliferativos de la dermis, en particular cicatrices hipertróficas y queloides. Las primeras son lesiones fibrosas, eritematosas y sobreelevadas que se forman dentro de los bordes iniciales de una herida, en especial en sitios de tensión. Las cicatrices hipertróficas suelen tener un patrón de regresión espontánea, ya sea total o parcial, y generan poca recidiva posterior a la extirpación quirúrgica. En contraste, las cicatrices queloides son lesiones de aspecto tumoral con contornos bien delimitados, pero irregulares, y que sobrepasan los márgenes iniciales de la herida; rara vez involucionan de manera espontánea y las recidivas posextirpación son muy frecuentes. Ambas lesiones se caracterizan por ser pruriginosas. La formación de cicatrices hipertróficas y queloides siempre está precedida de una prolongación en la fase inflamatoria de la cicatrización; esto lleva a un incremento en la síntesis de citocinas fibrogénicas, lo que se traduce en un aumento en la producción de proteínas de matriz extracelular. El aumento en la matriz extracelular es secundario tanto al incremento en la síntesis de colágena, fibronectina y otros proteoglucanos, como a la disminución en la degradación de estas proteínas por parte de las metaloproteasas. La cicatriz hipertrófica y la queloide se caracterizan por un aumento importante en las fibras de colágena, las cuales están organizadas de manera aleatoria. Además, estas cicatrices poseen un número mucho mayor de mastocitos que las cicatrices normales; estas células, mediante liberación de histamina y otras aminas vasoactivas, son las principales responsables del prurito, el eritema y el edema de estas lesiones.

El mecanismo por el cual existe un aumento en la cantidad de colágena no es un incremento en el número total de fibroblastos, sino un aumento en la producción de proteínas de matriz extracelular. Lo anterior se ha documentado mediante estudios experimentales que muestran un incremento en el número de transcritos de RNA para diferentes proteínas de matriz extracelular. Al mismo tiempo, la degradación de dichas proteínas está comprometida por la disminución en la síntesis y en la actividad de las colagenasas y otras metaloproteasas. El efecto neto es que las fibras de matriz extracelular senescentes quedan dispersas de manera aleatoria, sin una degradación ni organización adecuadas (remodelación). En contraposición con lo que sucede en una respuesta cicatricial habitual, en las lesiones queloides se ha encontrado que PDGF, TGF-β y algunos otros factores de crecimiento se encuentran en gran cantidad y por tiempo prolongado, siguiendo el curso alargado de la fase inflamatoria que caracteriza a estas formas anómalas de cicatrización.

Esclerosis sistémica

Es probable que el fallo máximo en los mecanismos de reparación y fibrosis se observe en pacientes con esclerosis sistémica, un trastorno autoinmune sistémico caracterizado por tres componentes centrales: fibrosis extensa de la piel y las vísceras, vasculopatía proliferativa y activación del sistema inmunológico con altos niveles de autoanticuerpos circulantes. El espectro clínico de daño en la esclerosis sistémica varía desde formas localizadas en la piel que no comprometen la vida o la función tisular (p. ej., las lesiones cutáneas de morfea y esclerodermia lineal), hasta casos con involucro cutáneo sistémico, fibrosis pulmonar y cardiaca, desarrollo de hipertensión pulmonar por vasculopatía proliferativa y fibrosis del aparato gastrointestinal.

Respecto a la fibrosis característica de la esclerosis sistémica, la activación excesiva de los fibroblastos parece ser el principal fenómeno implicado en su patogénesis. Para que se produzcan el depósito de proteínas en la matriz extracelular y la fibrosis secundaria se requiere la activación inicial de los fibroblastos, al parecer orquestada por otras células. Algunos estudios han mostrado que los genes de los fibroblastos no se expresan de forma diferente en los pacientes con esclerosis sistémica en comparación con los individuos sanos. Así, es probable que diversos tipos celulares, como las células madre circulantes, los pericitos de la microvasculatura y los miofibroblastos residentes tisulares puedan diferenciarse en fibroblastos con características contráctiles en presencia de distintos factores de crecimiento, siendo éstas las células responsables de la síntesis de colágena de tipo I, III, V, VI y VII, proteoglucanos, fibronectina, laminina y fibrilina.

Además de un aumento en la producción de proteínas de matriz, en la esclerosis sistémica se encuentran elevados diferentes factores con alto potencial profibrótico; los macrófagos, fibroblastos y células endoteliales juegan un papel crucial en la producción de factores de crecimiento y citocinas profibróticas, entre las que se incluyen IL-6, TGF-β, PDGF, MCP-1, endotelina-1 y CTGF.

booksmedicos.org

Además, los mastocitos se colocalizan con miofibroblastos y desgranulan histamina y triptasas, lo que facilita la proliferación de fibroblastos y la diferenciación de miofibroblastos, incrementando aún más la síntesis de colágena.

El TGF-β ha sido descrito como el factor de crecimiento más relevante en la esclerosis sistémica. Éste aumenta la síntesis de colágena y proteoglucanos, e inhibe la degradación de la matriz extracelular al disminuir la síntesis de metaloproteasas, mientras que aumenta la de su inhibidor, lo que inicia o facilita los procesos fibróticos. El TGF-β media su efecto uniéndose a su receptor de membrana y generando señales al núcleo vía la fosforilación de los factores Smad2 y Smad3. En la esclerosis sistémica se ha observado que la expresión de Smad3 está aumentada y la interrupción de su fosforilación determina la reducción de la fibrosis, al menos en modelos celulares. Además, Smad7 inhibe la señalización intracelular desencadenada por TGF-β al formar un complejo con algunas ligasas, lo cual determina la degradación del receptor de TGF-β. En la esclerosis sistémica, la función de Smad7 se encuentra disminuida, con el consecuente incremento del proceso fibrótico. Al final, todo este proceso de producción de proteínas de matriz extracelular culmina en el desarrollo de fibrosis extensa que involucra típicamente la piel, los tendones, el pulmón, el tracto gastrointestinal alto y, en ocasiones, el corazón.

Resumen

La inflamación es una respuesta de los tejidos ante estímulos nocivos de diversa índole. Tiene funciones de adaptación, protección y reparación de tejidos. Puede ser considerada la fase final de una serie de respuestas que se inicia cuando una o más de las múltiples variables (celulares, tisulares o sistémicas) que se encuentran reguladas sale de su intervalo dinámico y ocasiona la pérdida de la homeostasis, ya sea de manera local o general.

La pérdida de la homeostasis genera disfunción y se inician respuestas de estrés encaminadas a eliminar los retos y restablecer tanto la función como la homeostasis. Si ello no es posible, la propia disfunción tisular induce inflamación aguda o bien inflamación crónica de bajo grado. Las amenazas potenciales, por lo general, provienen de patógenos que, incluso antes de provocar daño, al ser detectados pueden generar inflamación aguda en el contexto de una respuesta inmune. El daño y sus consecuencias (como la liberación de moléculas que por lo regular son intracelulares) llegan a derivar en una respuesta inflamatoria aguda. La inflamación puede, a su vez, generar disfunción o daño, lo que genera un circuito de realimentación positiva.

Una respuesta inflamatoria aguda exitosa culmina con la eliminación de los retos que la indujeron; entonces, se inicia la resolución del proceso y la reparación y remodelado de los tejidos que fueron dañados. Lo anterior puede ocasionar que se restaure la función tisular normal y el regreso al estado basal de homeostasis o, si los puntos de referencia y los intervalos de las variables reguladas fueron modificados de modo permanente, que haya adaptación a las nuevas condiciones de funcionamiento. Todos estos mecanismos son dirigidos principalmente por macrófagos residentes tisulares y mediadores solubles que, además de concluir el proceso inflamatorio, inician el reclutamiento y la activación de fibroblastos, cuya función es reparar y remodelar los tejidos lesionados durante la respuesta inflamatoria. Sin embargo, en ocasiones estos mecanismos de reparación generan fibrosis tisular y perpetúan la disfunción.

Si la respuesta inflamatoria aguda no se resuelve, el proceso inflamatorio persiste y adquiere nuevas características. La falta de resolución puede conducir a inflamación crónica e incluso a la muerte. Las fallas en la resolución de la inflamación se asocian con estimulación persistente, incapacidad de eliminar al inductor, respuestas excesivas en magnitud o duración, o disfunción o daño tisular permanente.

La mayor parte de las enfermedades crónicas actuales del ser humano está relacionada con procesos inflamatorios no resueltos.

Lecturas sugeridas

Andersson U, Tracey KJ. *Reflex principles of immunological homeostasis.* Annual Review of Immunology. 2012;30:313-335.

Chovatiya R, Medzhitov R. *Stress, inflammation, and defense of homeostasis.* Molecular Cell. 2014;54:281-288.

Medzhitov R. *Origin and physiological roles of inflammation*. Nature. 2008;454:428-435.

Murray PJ, Wynn TA. *Protective and pathogenic functions of macrophage subsets*. Nature Reviews. Immunology. 2011;11:723-737.

Nathan C, Ding A. *Nonresolving inflammation*. Cell. 2010;140:871-88.

Schroder K, Tschopp J. *The inflammasomes*. Cell. 2010;140:821-832.

booksmedicos.org

Capítulo 7

Fagocitosis

Fabio Marcelo Cerban • Cinthia Carolina Stempin

Introducción

Contenido del capítulo

Fagocitosis mediada por receptores y no mediada por receptores
Tipos de receptores de fagocitosis
Moléculas implicadas en la fagocitosis mediada por receptores
Mecanismos de daño independiente de oxígeno (enzimas) y dependiente de oxígeno (estallido respiratorio) e intermediarios reactivos del nitrógeno
Presentación antigénica en el contexto molecular de MHC tipo II
Fases críticas en el proceso de fagocitosis
Otros tipos de endocitosis
Evaluación funcional de la fagocitosis en pacientes
Lecturas sugeridas

La fagocitosis es un componente crítico de la respuesta inmunológica innata dependiente de energía. Es llevada a cabo por células especializadas como macrófagos, neutrófilos y células dendríticas (DC). El conjunto de pasos que implica este proceso inicia con el reconocimiento y la unión de los patógenos a los receptores genéricos, lo que favorece la internalización y el procesamiento de la fuente antigénica. Mediante este mecanismo se generan fragmentos peptídicos que, presentados en el contexto molecular del MHC II, activan a los linfocitos T $CD4^+$ antígeno específicos. Además, la fagocitosis es necesaria para la eliminación de cuerpos apoptóticos, un aspecto esencial de la homeostasis y la remodelación de los tejidos.

Ilya Mechnikov describió por primera vez este fenómeno hace más de 100 años. A diferencia de la macropinocitosis, la fagocitosis comprende la ingestión de partículas mayores a 0.5 µm, como bacterias y hongos, que son reconocidas y pueden ser eliminadas desde los sitios de infección. Debido a que partículas de muy diferente naturaleza pueden ser fagocitadas, no es sorprendente que numerosos tipos de receptores medien este proceso (Tabla 7-1). La fagocitosis forma parte de la primera línea de defensa contra una infección y juega un papel clave en la iniciación de la respuesta inmunológica adaptativa, al promover la liberación de citocinas proinflamatorias que favorecen la activación linfocitaria.

Es importante destacar que los fibroblastos, las células epiteliales y endoteliales también pueden realizar este proceso, a pesar de que no son capaces de internalizar microbios. Estas células ingieren cuerpos apoptóticos y contribuyen así a la renovación celular. Los cuerpos apoptóticos también son reconocidos por los fagocitos profesionales y, a diferencia de la reacción inflamatoria desencadenada por agentes infecciosos, median la liberación de moléculas antiinflamatorias, con lo que minimizan el daño a los tejidos.

Fagocitosis mediada por receptores y no mediada por receptores

El reconocimiento y la eliminación de agentes infecciosos son las primeras funciones reconocidas de la fagocitosis. Estos procesos implican la

booksmedicos.org

participación de diversos receptores que detectan moléculas microbianas, ya sea en forma directa o mediante opsoninas.

TIPOS DE RECEPTORES DE FAGOCITOSIS

Receptores de reconocimiento de patrones (PRR)

Las partículas extrañas (tales como bacterias, hongos y parásitos) muestran muchas moléculas que no se encuentran en organismos complejos, denominadas PAMP (del inglés *Pathogen Associated Molecular Patterns*, o patrones moleculares asociados a patógenos), los cuales son detectados por PRR (del inglés *Pattern Recognition Receptors*, o receptores de reconocimiento de patrones) y que comprenden varios tipos de receptores, entre éstos los TLR (del inglés *Toll Like Receptors*, o receptores tipo Toll) y los SR (del inglés *Scavenger Receptor*, o receptor *scavenger*). Por ejemplo, los polisacáridos presentes en la superficie de algunas levaduras se unen al receptor de manosa o a Dectina-1, mientras que el lipopolisacárido (LPS) de bacterias gramnegativas es detectado por el SR-A (véase Tabla 7-1). Algunos de estos receptores, como Dectina-1, son suficientes para desencadenar el fenómeno de la fagocitosis, aunque el mecanismo que lo desencadena no está del todo definido, ya que puede generarse de manera indirecta (por ejemplo, por la inmovilización del patógeno a la superficie celular) o estar mediado por otros receptores.

Receptores asociados a la internalización

Los microorganismos pueden ser reconocidos por moléculas solubles circulantes en la sangre y en los fluidos intersticiales. Los anticuerpos reconocen a los microorganismos iniciando la vía clásica de activación del complemento, lo que favorece la deposición de C3b y C4b sobre su superficie. Un fenómeno similar es inducido por la vía alterna del complemento. Los receptores de complemento principalmente implicados en el proceso de fagocitosis son el CR1 (por sus siglas en inglés *Complement Receptor 1*, o receptor de complemento 1) o CD35, el CR3 (integrina αMβ2 o Mac-1) y el CR4 (αVβ2 o gp150/95). El CR3 es el receptor fagocítico mejor estudiado después de los FcγR. Del mismo modo, la fracción Fc de los anticuerpos que se unen a su antígeno específico sobre la superficie del microorganismo es reconocida por receptores en la membrana de los fagocitos, como el FcγR (por sus siglas en inglés *Fcγ Receptor*, o receptor Fc de los anticuerpos IgG) con lo que se facilita el proceso de internalización. Todas las moléculas que favorecen este proceso se denominan opsoninas, como IgG o el componente del complemento iC3b. En la naturaleza, sin embargo, múltiples receptores opsónicos y no opsónicos trabajan al mismo tiempo para producir una respuesta compleja y tal vez sinérgica (véase Tabla 7-1).

Tabla 7-1. Receptores que median la fagocitosis y sus ligandos

Receptor	Ejemplos	Ligando
Receptores de reconocimiento de patrones	TLR	Entre otros, LPS, ácido lipoteicoico, flagelina
	Receptor de manosa (CD206)	Manosa
	Dectina-1 (CLEC7A)	β1,3-glucano
	CD14	Proteína de unión al LPS
	SR A (CD204)	Acetil-LDL
Receptores opsónicos	FcγRs	IgG
	FcαRI (CD89)	IgA1, IgA2
	FcεRI	IgE
	CR1 (CD35)	Lectina asociada a manosa, C1q, C4b, C3b
	CR3	(αMβ2, CD11b/CD18, Mac-1) iC3b
	CR4	(αVβ2, CD11c/CD18, gp150/95) iC3b
Receptores de cuerpos apoptóticos	TIM-1, TIM-4, BAI1, Estabilina-2	Fosfatidilserina
	Mer, Axl, Tyro3	Gas6, proteína S
	αVβ3	MFG-E8
	CD36, CD68	Lípidos oxidados

booksmedicos.org

Los receptores descritos con anterioridad pueden agruparse en tres categorías de acuerdo con su papel durante la fagocitosis:

1. Median la fagocitosis.
2. Inician la transducción de las señales inflamatorias.
3. Realizan ambas funciones.

Un ejemplo de la primera categoría es el receptor que reconoce residuos de manosa en la superficie de los microorganismos e induce la fagocitosis sin iniciar la activación de las células fagocíticas. Los receptores *scavenger*, incluyendo SR-A, CD36 y MARCO (del inglés *Macrophage Receptor With a Collagenous structure*, o receptor de macrófagos con estructura de colágeno) también funcionan principalmente como receptores fagocíticos al unirse a diversos componentes microbianos y modulan la señalización de activación mediada por los TLR. Como tal, los receptores *scavenger* y el receptor de manosa median la fagocitosis no opsónica.

Los receptores de la segunda categoría se especializan en internalizar las señales de activación inducidas por el reconocimiento antigénico. Uno de los mejores ejemplos de los receptores de este tipo son los TLR, los cuales se expresan de manera estratégica en la membrana plasmática y a lo largo de las fases de la fagocitosis, en las que monitorean la presencia de microorganismos y sus componentes. Estos receptores inician la respuesta inmunológica mediante la señalización por medio de dos adaptadores: TRIF (del inglés *TIR-domain-containing adapter-inducing IFN-β*, o proteína adaptadora que contiene un dominio TIR inductora de IFN-β), la molécula adaptadora MyD88 (del inglés *Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88*), así como por las vías mediadas por activación de MAPK (del inglés *Mitogen Activated Protein Kinase*, o proteína cinasa activada por mitógenos), el IRF (del inglés *Interferon Regulatory Factor*, o factor regulador de interferones) y el NF-κB (del inglés *Nuclear Factor* κB, o factor nuclear κB). Estos receptores son esenciales para la maduración del fagosoma y en la activación de las células fagocíticas. En este mismo sentido, la señalización mediada por los TLR aumenta la capacidad de procesamiento y de presentación de antígenos y se ha demostrado de manera experimental que los TLR mejoran el ensamble y la función microbicida del complejo NOX2 (del inglés *NADPH Oxidase*, o NADPH oxidasa) en macrófagos.

La tercera categoría de receptores desencadena tanto la fagocitosis como la transducción de la señales de activación. Por ejemplo, la unión del FcγR a microorganismos opsonizados con IgG activa a la Src cinasa, la cual media la fosforilación de los ITAM (del inglés *Immunoreceptor Tyrosin-Based Activation Motif*, o dominios de tirosina asociados a la activación de inmunorreceptores). Después, la tirosina cinasa Syk activa a la PI3K (del inglés *Phosphatidilinositol 3 Kinase*, o fosfatidilinositol 3 cinasa) y a las GTPasas pequeñas Rac2 y Cdc42, que dirigen la reorganización del citoesqueleto de actina. Syk también enlaza al complejo CARD9-BCL10-MALT1 (CBM) que culmina en la activación de MAPK y NF-κB. Eventos similares tienen lugar cuando un microorganismo es identificado por la Dectina-1, que reconoce estructuras de β-glucano en la célula fúngica e inicia la fagocitosis, así como la activación celular utilizando la vía Syk-CBM-NF-κB. La participación de Syk también produce la activación del factor de transcripción NFAT (del inglés *Nuclear Factor of Activated T cells*, o factor nuclear de linfocitos T activados).

Receptores de cuerpos apoptóticos

En los individuos sanos, gran cantidad de células muere cada día y sus cuerpos apoptóticos deben ser depurados por los fagocitos. Las células apoptóticas muestran en su superficie varias moléculas que las distinguen de las células sanas, como la fosfatidilserina (PS). Este lípido está restringido a la capa interna de la membrana plasmática en las células sanas, pero durante la apoptosis aparece en la capa exterior y aumenta la cantidad de PS expuesta a la superficie alrededor de 300 veces.

A pesar de que la importancia de la remoción de los cuerpos apoptóticos mediante la fagocitosis es evidente, dicho fenómeno se comenzó a estudiar en años recientes. Este proceso implica un mecanismo complejo con varias interacciones ligando-receptor y señales. En primer lugar, las células sometidas a la apoptosis liberan diversas moléculas, tales como la ATP, la lisofosfatidilcolina, la fractalquina y la esfingosina 1-fosfato. Estas moléculas solubles actúan como factores quimiotácticos que reclutan fagocitos en el sitio de muerte celular.

Múltiples receptores fagocíticos se unen a la PS. La unión directa a la PS está mediada por receptores como TIM, BAI1 y Estabilina-2 (véase Tabla 7-1). En otros casos, las moléculas solubles pueden unirse a la PS y a receptores de superficie sirviendo como puente. Un ejemplo de ello es el MFG-E8 que conecta la PS a integrinas αVβ3, que son eficaces receptores

booksmedicos.org

fagocíticos. De forma similar, las moléculas como el Gas6 y la proteína S pueden ser puentes entre la PS y receptores fagocíticos, entre éstos los TAM (Tyro3, Axl, Mer). Los derivados del metabolismo de la PS también pueden contribuir al reconocimiento de cuerpos apoptóticos. La PS aparentemente sufre oxidación, y algunos receptores fagocíticos como CD36 y CD68 se unen a lípidos modificados, incluida la PS oxidada (véase Tabla 7-1). En conclusión, numerosos receptores fagocíticos expresados por células como los macrófagos se unen directa o indirectamente a cuerpos apoptóticos y facilitan su remoción.

Moléculas implicadas en la fagocitosis mediada por receptores

Los receptores fagocíticos difieren no sólo en la naturaleza de los ligandos que reconocen sino también en las señales que generan. En condiciones fisiológicas, varios tipos de receptores y múltiples cascadas de señalización se activan en forma concomitante. Por lo tanto, el proceso de internalización del microorganismo puede dividirse conceptualmente en tres pasos: (a) la unión del complejo microorganismo-ligando a los receptores, (b) el agrupamiento de los receptores, que inducen una cascada de señalización, y (c) la internalización del microorganismo.

Fagosoma: maduración y acidificación

De manera inmediata, luego de la unión a los receptores y su posterior internalización, el microorganismo fagocitado es confinado en una gran vacuola intracelular delimitada por una sola bicapa de membrana, denominada fagosoma naciente; su membrana deriva en gran parte de la membrana plasmática y el ambiente luminal es similar al del medio extracelular. Después, por medio de una serie de interacciones de unión y partición secuencial de membranas con otros compartimientos intracelulares (que incluyen endosomas tempranos, endosomas tardíos y lisosomas), se produce la maduración del fagosoma. En esta instancia el fagosoma se denomina fagolisosoma y adquiere su capacidad de procesar a los microorganismos. La maduración del fagosoma es mediada en parte por la familia de Rab GTPasas. La actividad de Rab5 es necesaria para la transición de un fagosoma temprano a tardío. Rab5 facilita la fusión del fagosoma naciente con los endosomas tempranos mediante el reclutamiento de EEA1 (del inglés *Early Endosome Antigen 1*, o antígeno 1 del endosoma temprano) y también recluta a la PI3K, lo que, a su vez, genera fosfatidilinositol 3-fosfato (PI3P) en la parte citosólica de la membrana del fagosoma temprano. El PI3P colabora con Rab5 en la retención de EEA1 y promueve el reclutamiento y la activación subsiguiente de una serie de proteínas implicadas en la maduración del fagosoma. A medida que el fagosoma madura, la expresión de Rab5 disminuye y Rab7 interviene en la fusión del fagosoma con endosomas tardíos y, en última instancia, con los lisosomas. La maduración también implica la acidificación del lumen del fagosoma a pH 4.5-5.5. (véase Figura 7-1).

Mecanismos de daño independiente de oxígeno (enzimas) y dependiente de oxígeno (estallido respiratorio) e intermediarios reactivos del nitrógeno

Los microorganismos internalizados por las células fagocíticas son confinados en una estructura denominada fagolisosoma, la cual es un organelo microbicida que cuenta con varios mecanismos para eliminar y degradar los microorganismos fagocitados (véanse Tabla 7-2 y Figura 7-2).

En los neutrófilos, el fagolisosoma se conforma por la fusión del fagosoma que confina al microorganismo con los gránulos y los lisosomas. Los gránulos primarios o azurófilos de los neutrófilos son un tipo especializado de vesículas parecidas a los lisosomas. Contienen diversos componentes microbicidas, por ejemplo, péptidos antimicrobianos y proteasas. Los gránulos específicos o secundarios son otro tipo de vesículas internas del neutrófilo que contienen componentes de la enzima NADPH oxidasa. Además, lo mismo que en otras células, los lisosomas del neutrófilo tienen diversas enzimas digestivas. Por lo tanto, la acción combinada de los componentes de los gránulos y los lisosomas es muy efectiva para destruir los microorganismos internalizados.

Los macrófagos no tienen componentes microbicidas preformados en gránulos; sin embargo, cuando son estimulados por la presencia de IFN-γ y el reconocimiento de componentes microbianos pueden

booksmedicos.org

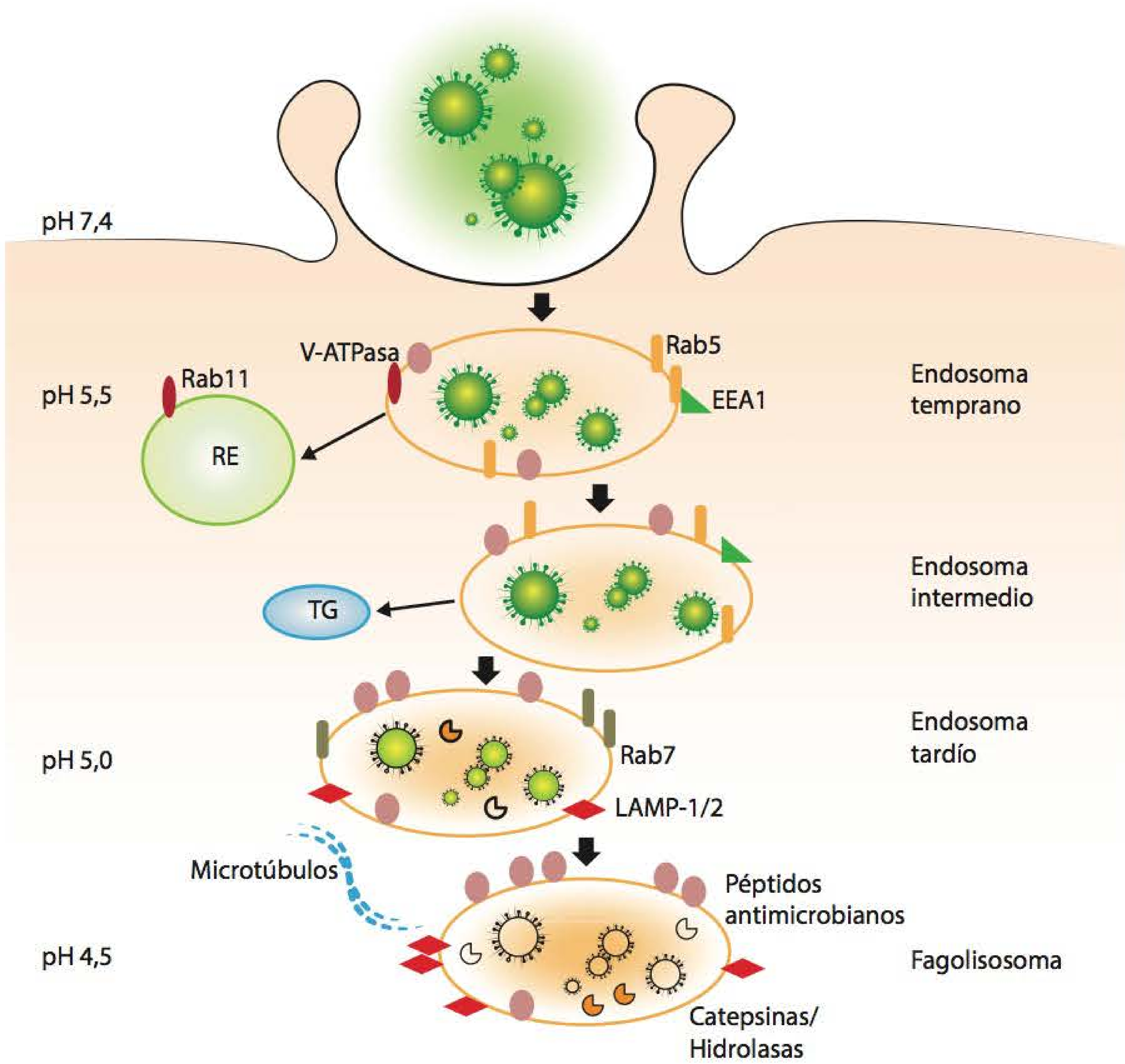


Figura 7-1. **Etapas de maduración del fagosoma** Tras la internalización de las partículas, el fagosoma experimenta un proceso de maduración en el que se crea un organelo microbicida y degradativo. La maduración del fagosoma se produce mediante la interacción de varios subcompartimientos de la vía endocítica para generar las vacuolas con distintas propiedades bioquímicas. Las etapas de maduración del fagosoma reconocidas son temprana, intermedia y tardía, así como la formación del fagolisosoma. A medida que madura el fagosoma, se acidifica debido a la incorporación de H^+ en su lumen mediante la ATPasa vacuolar (V-ATPasa). Además, el fagosoma adquiere características degradativas debido al enriquecimiento con varias hidrolasas y otras proteínas antimicrobianas.

Tabla 7-2. **Mecanismos presentes en los fagocitos de destrucción de los microorganismos**

Mecanismo	Productos	Modo de acción
Acidificación	pH = 4.5-5.5	Impide el crecimiento de la bacteria. Favorece la actividad de enzimas hidrolíticas que requieren pH ácido.
Intermediarios reactivos del oxígeno y nitrógeno	O_2^-, H_2O_2, $OH^\cdot$, $HOCl^-$, $NO^\cdot$	Inducen la oxidación, cloración y nitración de moléculas presentes en los microorganismos.
Péptidos antimicrobianos	Defensinas y catelicidinas	Se unen a componentes de la pared y forman un poro en la membrana de la bacteria.
Enzimas	Lisozima, hidrolasas	Degradan componentes de los microorganismos.
Scavengers	Lactoferrina Nramp1 (SLC11A1)	Causan deprivación de nutrientes o factores necesarios para el crecimiento bacteriano.

producir mediadores tóxicos capaces de eliminar los microbios internalizados presentes en el fagosoma.

Acidificación del fagosoma

El fagosoma sufre una acidificación progresiva durante su maduración. Este proceso lo efectúan una ATPasa compuesta por un dominio que hidroliza ATP y otro dominio responsable del transporte de protones hacia el interior del fagosoma.

La acidificación del fagosoma crea un ambiente adverso para la supervivencia del microorganismo, ya que no sólo perjudica de manera directa el metabolismo de algunas bacterias, sino que también

booksmedicos.org

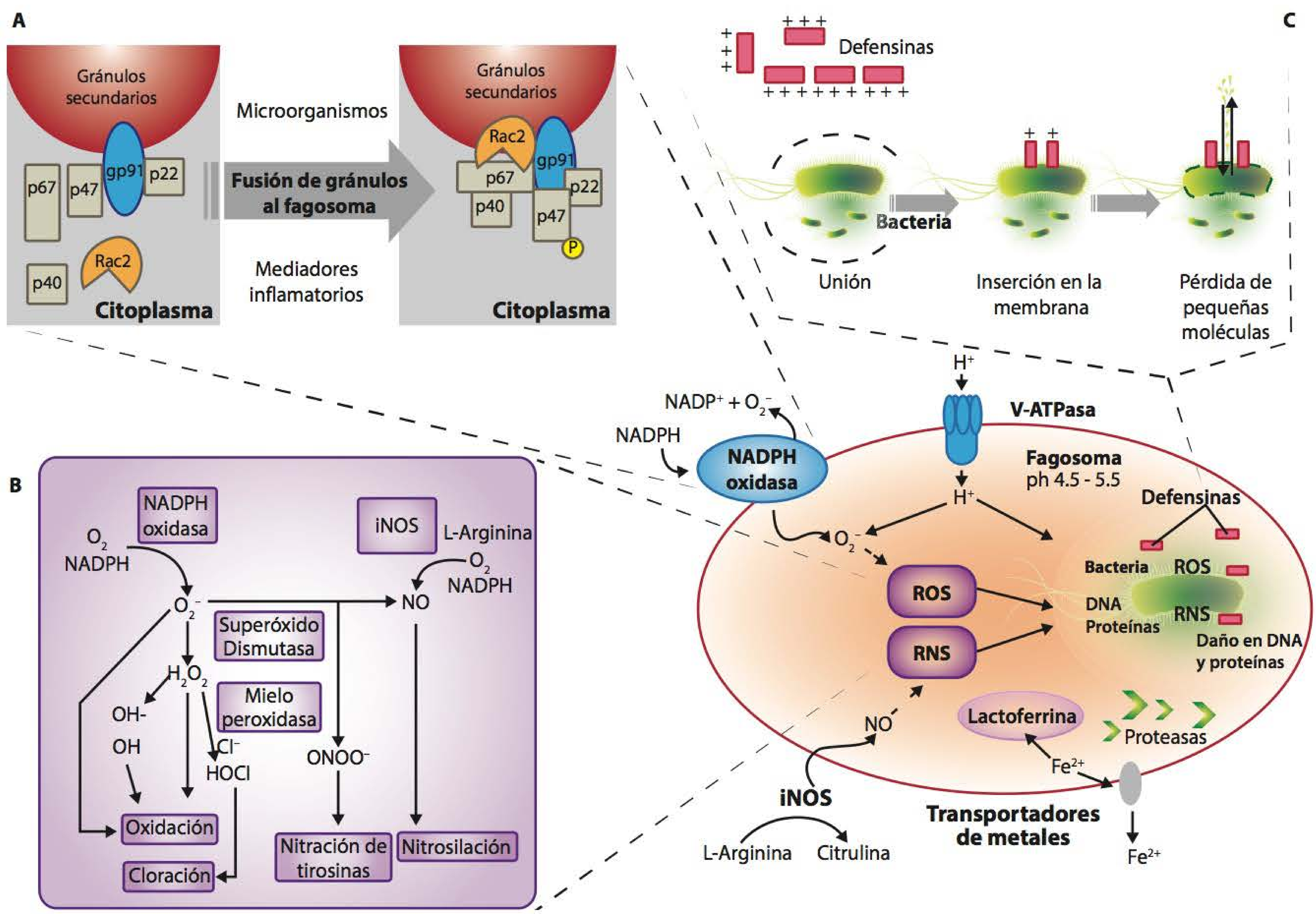


Figura 7-2. Mecanismos microbicidas de los fagocitos
Los fagocitos involucran una amplia gama de moléculas con acción microbicida que incluyen la NADPH oxidasa, que ante un estímulo inflamatorio se ensambla y activa para dar lugar a la generación de ROS en el fagosoma (**A**). Además, por medio de la enzima iNOS en el citoplasma se genera NO que difunde al fagolisosoma y se combina con los ROS para producir RNS (**B**). Estos intermediarios median el daño en distintos componentes microbianos como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. El fagocito también cuenta con *scavengers* y exportadores de nutrientes como la lactoferrina, que privan al microorganismo de factores esenciales para su crecimiento, además de péptidos antimicrobianos y proteínas como las defensinas, que al unirse a fosfolípidos cargados negativamente en la superficie del microorganismo forman un poro que desestabiliza la membrana bacteriana (**C**). En el fagolisosoma del fagocito también existen diversas proteasas que participan en la degradación de distintos componentes del microorganismo.

favorece la actividad de muchas enzimas hidrolíticas del fagocito que tienen pH óptimos ácidos.

Generación de especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno

Los fagocitos profesionales son capaces de generar compuestos denominados ROS (del inglés *Reactive Oxygen Species*, o especies reactivas de oxígeno) y RNS (del inglés *Reactive Nitrogen Species*, o especies reactivas de nitrógeno), que son compuestos altamente oxidantes. Los primeros son producidos en el fagolisosoma por la enzima NADPH oxidasa y, de esta manera, pueden matar a los microorganismos internalizados. Los intermediarios reactivos derivados del nitrógeno son producidos en el citoplasma por la enzima iNOS (del inglés *inducible Nitric Oxide Synthase*, u óxido nítrico sintasa inducible) y se difunden en el interior del fagosoma para reaccionar con el microorganismo.

La NADPH oxidasa se expresa en fagocitos polimorfonucleares y mononucleares, aunque la cantidad de ROS que se produce es mayor en neutrófilos que en macrófagos, y por lo general los macrófagos producen considerablemente más RNS que los neutrófilos.

booksmedicos.org

Recuadro 7-1. Síndrome de Chédiak-Higashi o la enfermedad de los niños grises

El síndrome de Chédiak-Higashi (SCH) es un trastorno autosómico recesivo que afecta la función de todos los leucocitos que contienen gránulos lisosomales. Sus defectos repercuten principalmente en los sistemas nervioso y circulatorio. La incidencia de este desorden es de alrededor de 500 casos en los últimos 15 a 20 años.

Estos pacientes tienen una neutropenia leve y los niveles de inmunoglobulinas son normales. Todas las células que contienen lisosomas tienen gránulos grandes. En neutrófilos, estos gránulos grandes son resultado de la fusión anormal de gránulos primarios o azurófilos con gránulos secundarios o específicos. Además, la fusión de los gránulos grandes con los fagosomas se retrasa, lo que contribuye al establecimiento de una respuesta inmunológica defectuosa. El gen mutado relacionado con este síndrome es el LYST (del inglés *Lysosomal Trafficking Regulator)*, que codifica para una proteína citoplasmática involucrada en la formación vacuolar y en el transporte de proteínas. Los neutrófilos de los pacientes con el SCH carecen de elastasa y catepsina G y no responden de manera adecuada a los estímulos quimiotáxicos, debido a un defecto en el ensamblaje de los microtúbulos. La respuesta de los pacientes a las infecciones genera sólo una leve neutrofilia, pero hay retraso en la diapédesis.

Las características clínicas del SCH incluyen defectos en los nervios periféricos, retraso mental leve, albinismo ocular y cutáneo parcial, disfunción de las plaquetas que ocasiona la aparición de moretones con facilidad, y enfermedad periodontal severa. Estos pacientes presentan infecciones bacterianas recurrentes, en especial por *S. aureus* y estreptococos beta-hemolíticos.

En cerca de 85% de los pacientes con el SCH, la enfermedad culmina en una infiltración inflamatoria, a menudo fatal, mediada por linfocitos T $CD8^+$ y macrófagos, que requiere terapia con agentes inmunosupresores. En pacientes que tienen un periodo de vida mayor a los veinte años, se ha detectado una neuropatía periférica, que puede estar relacionada con el transporte axonal anormal como resultado del defecto de los microtúbulos. Estos pacientes se trasladan en silla de ruedas y por lo general mueren de una infección alrededor de los 30 años.

A nivel celular, el tamaño alterado de los gránulos lisosomales asociados al SCH se ha utilizado como signo patognomónico para describir el defecto morfológico subcelular vinculado a la enfermedad. Todas las células del cuerpo muestran organelos asociados con el tráfico lisosomal normalmente agrandados.

Un modelo de ratón de SCH fue identificado hace décadas. El ratón mostró una alteración de color del pelaje, por lo que se le conoce como *beige*. Los melanocitos en el SCH contienen gránulos de pigmentos (melanosomas) que están agrandados y no están distribuidos de forma apropiada, como en los queratinocitos o en las células epiteliales. Se ha sugerido que los melanosomas agrandados son el resultado de una fusión aberrante. Un efecto similar se ha observado en seres humanos: el cabello también tiene inclusiones grandes y decoloración, por lo que este síndrome se ha denominado la enfermedad de los niños grises.

Del mismo modo, tanto los defectos en la resistencia a las infecciones bacterianas y los defectos neurológicos pueden ser resultado de la falla en el tráfico vesicular que presentan estas vesículas agrandadas. Un hallazgo reciente sugiere que estos pacientes presentan alteraciones en la reparación de la membrana plasmática, que puede estar asociada a la exacerbación de los síntomas en el SCH. La reparación de la membrana plasmática es un proceso dependiente del calcio mediado por vesículas, en el cual los lisosomas periféricos pequeños se fusionan con la membrana plasmática para finalizar la reparación.

Un estudio en la población de linfocitos T citotóxicos de pacientes con SCH sugirió que las primeras etapas de la formación de gránulos son normales, y que la aparición de gránulos citotóxicos agrandados es resultado de la fusión de los gránulos aberrantes, en tanto que los neutrófilos muestran gránulos azurófilos agrandados, pero no los de gelatinasa o gránulos específicos. Se ignora la causa por la que sólo los gránulos azurófilos se ven afectados. La proteína CHS1/LYST regula el tamaño y el movimiento de los organelos relacionados con los lisosomas, aunque los mecanismos de esta regulación no están del todo definidos.

Aunque no se han determinado plenamente los defectos bioquímicos subyacentes al SCH, se sugiere que las alteraciones en los niveles de la proteína cinasa C (PKC) dan origen a los lisosomas agrandados. El tratamiento de las células de estos pacientes con inhibidores de la proteólisis de PKC incrementó sus niveles y redujo el tamaño de los lisosomas. Además, la inhibición de la actividad de la PKC resultó en lisosomas perinucleares agrandados y la administración oral de los inhibidores

booksmedicos.org

de la proteólisis de PKC dio lugar a la mejora de la actividad de la enzima lisosomal y aumentó la actividad bactericida de las células.

La administración de dicho tratamiento en ratones *beige* infectados con el *S. aureus* generó un aumento significativo en la tasa de sobrevida. Sin embargo, no queda claro si la alteración en los niveles de PKC es el defecto bioquímico inmediato que resulta de la pérdida de CHS1/LYST/Beige o si los cambios en los niveles PKC es un efecto bioquímico superficial.

En cuanto al tratamiento de los pacientes, se prescriben antibióticos como profilaxis. Esto es eficaz en el control de las infecciones recurrentes, pero no impide que se desarrollen otras complicaciones, como hemorragias, el comienzo de la fase acelerada de la enfermedad y problemas neurológicos. En los últimos 15 años el trasplante alogénico de células hematopoyéticas se ha utilizado para el tratamiento exitoso de las complicaciones hematológicas e inmunológicas de esta enfermedad.

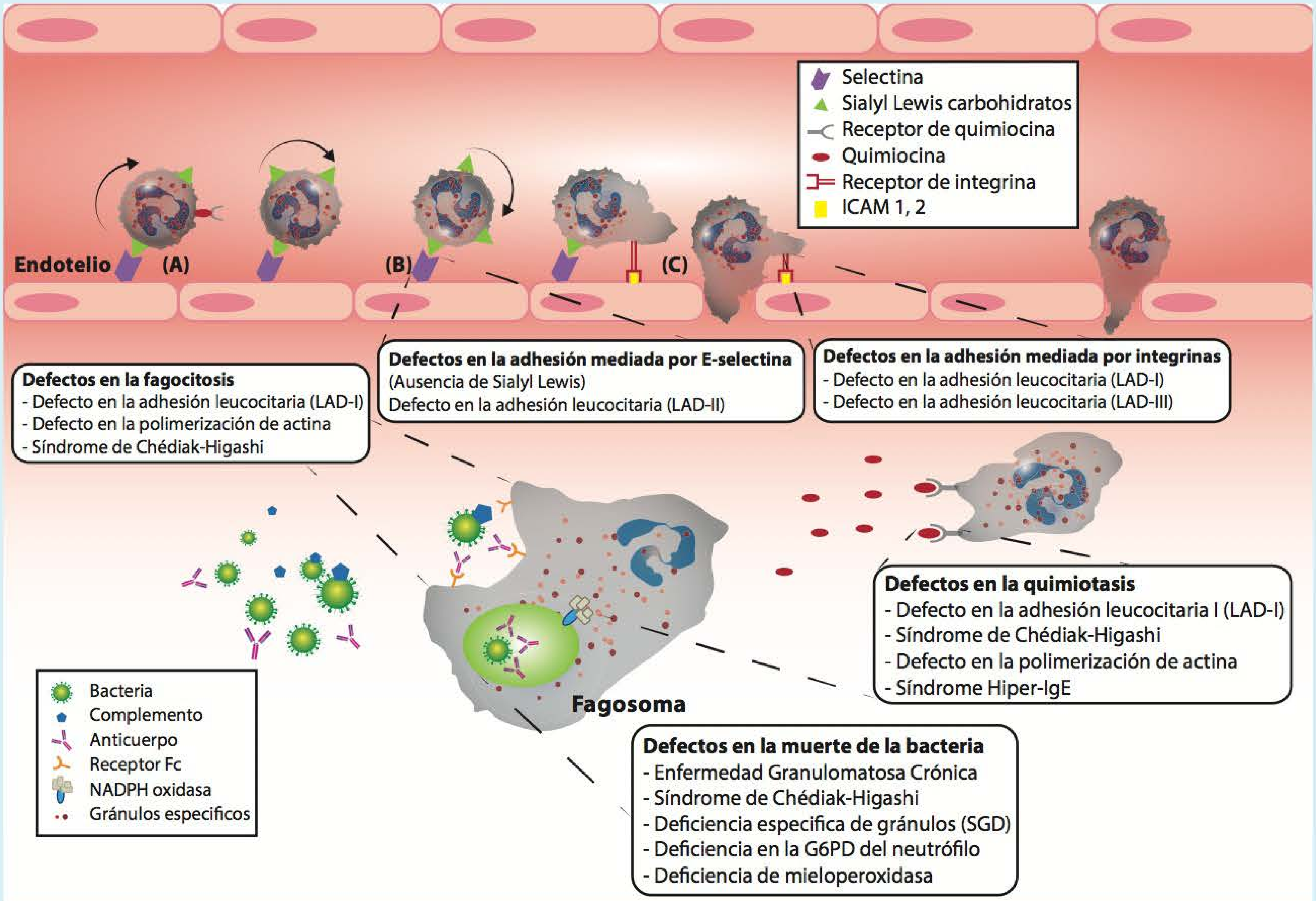


Figura 7-1-1. Patologías asociadas a defectos en el reclutamiento de los neutrófilos al sitio de la infección
El reclutamiento de neutrófilos a los sitios de inflamación implica varias etapas. Los neutrófilos circulantes deben reconocer los signos de inflamación y migrar a las áreas donde se necesita su capacidad antimicrobiana para eliminar la infección. **A**. Cerca de los sitios inflamatorios, las células endoteliales estimuladas exponen una clase de moléculas, las P-, E- y L- selectinas, que sirven para captar los neutrófilos circulantes y anclarlos al endotelio mediante la interacción con sus ligandos fucosilados. **B**. Esta interacción transitoria le permite al neutrófilo rodar a lo largo de gradientes de quimioatrayentes, **C**. que inducen la expresión de integrinas en la superficie de los neutrófilos, los cuales interactúan con sus ligandos, principalmente ICAM-1 e ICAM-2, expresados sobre el endotelio inflamado. Esta interacción media la adhesión firme del neutrófilo al endotelio. Después, el neutrófilo atraviesa el endotelio y llega al sitio de la inflamación. Es ahí donde libera citocinas que reclutan otras células de la respuesta inmunológica y comienza a desplegar su potente arsenal antimicrobiano. Existen diversas patologías que afectan las distintas etapas, como la adhesión mediada por selectinas o integrinas, defectos en la quimiotaxis, la fagocitosis o la acción bactericida.

booksmedicos.org

Estructura de la NADPH oxidasa

La oxidasa fagocítica es un complejo proteínico formado por múltiples subunidades. Como se mencionó antes, preexiste en el neutrófilo y es activada mediante las señales de los receptores fagocíticos. La NADPH está constituida por componentes presentes tanto en la membrana de gránulos secundarios como en el citoplasma. Las subunidades p22phox y gp91phox (esta última conocida como NOX2) forman una proteína heterodimérica de membrana denominada citocromo b558. En ausencia de la activación celular los componentes citosólicos de la NADPH oxidasa (p40phox, p47phox y p67phox) no están asociados con el citocromo b y la oxidasa permanece inactiva. Tras la activación celular, los componentes citosólicos se traslocan a la membrana y se asocian con el citocromo b para formar la NADPH oxidasa funcional. Este es un proceso muy regulado que implica uno o más cofactores; en los fagocitos humanos el cofactor predominante es Rac2. Una vez que la enzima se ensambla, los gránulos secundarios se fusionan con el fagosoma para generar allí la producción de ROS necesaria para la eliminación del microorganismo (véase Figura 7-2A).

Formación de ROS

La NADPH oxidasa activa transfiere electrones desde el NADPH citoplasmático a través de la membrana al oxígeno molecular. El oxígeno se somete entonces a una reducción de un electrón que conduce a la formación de anión superóxido (O_2^-) que dismuta de modo espontáneo a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) o por acción de la superóxido dismutasa (SOD). Además, O_2^- y H_2O_2 pueden dar lugar a la formación de metabolitos más reactivos, como el radical hidroxilo ($OH^•$) o el ácido hipocloroso (HOCl). Los radicales $OH^•$ son generados a partir de la reacción de O_2^- y H_2O_2 mientras que para la formación de HOCl y otros halogenuros se requiere la mieloperoxidasa (MPO), una enzima localizada en gránulos azurófilos de los neutrófilos. En forma colectiva, estos metabolitos son muy tóxicos y capaces de destruir con eficacia los microorganismos dentro del fagosoma (véase Figura 7-2B).

La importancia de las ROS en la eliminación de microorganismos se pone de manifiesto en la enfermedad granulomatosa crónica, que se caracteriza por infecciones recurrentes que llegan a causar la muerte. Estos pacientes presentan mutaciones en alguna de las subunidades de la NADPH oxidasa.

Formación de RNS

De manera similar a las ROS, el óxido nítrico (NO) y las RNS son importantes efectores antimicrobianos. Estos metabolitos son más prominentes en los macrófagos, en los cuales se han estudiado con mayor detalle. La actividad de iNOS es regulada principalmente a nivel transcripcional. Aunque los fagocitos por lo regular producen ROS de modo inmediato después de un estímulo microbiano, la producción de RNS requiere la síntesis de *novo* de la proteína iNOS. La estimulación por medio de los TLR que reconocen PAMP junto con la señalización de citocinas proinflamatorias (como el IFN-γ y el TNF-α) activa la señalización de cascadas que conducen a la transcripción de iNOS, por lo que la generación de RNS requiere más tiempo que la producción de ROS.

La enzima iNOS produce NO y citrulina a partir de L-arginina y O_2. A diferencia de las ROS, el NO es sintetizado en el citoplasma pero tiene la capacidad de difundirse a través de las membranas alcanzando los microorganismos dentro del fagosoma. En el fagolisosoma entra en contacto con las ROS y puede sufrir la conversión espontánea o catalítica a una gama de derivados, que incluyen el dióxido de nitrógeno ($NO_2^•$), peroxinitrito ($ONOO^-$) y trióxido de dinitrógeno (N_2O_3), entre otros (véase Figura 7-2B).

Por lo tanto, las ROS y RNS ejercen efectos en extremo tóxicos sobre los microorganismos dentro del fagosoma al atacar numerosos componentes estructurales, por ejemplo tioles, proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. Como resultado de esta interacción, las proteínas y los lípidos se inactivan por el daño oxidativo. Además, el ADN microbiano puede sufrir daño irreparable. Tales reacciones pueden afectar el metabolismo bacteriano y, en última instancia, inhibir su replicación (*véase* Figura 7-2B).

Proteínas y péptidos antimicrobianos

Los fagocitos presentan una amplia gama de proteínas y péptidos que antagonizan a los microorganismos dentro del fagosoma y complementan las herramientas antimicrobianas del fagosoma descritas con anterioridad. Hay tres tipos principales de antimicrobianos: (a) péptidos catiónicos que se unen a la membrana microbiana y comprometen la integridad del microorganismo, (b) enzimas proteolíticas que causan la destrucción del microorganismo, y (c) proteínas que privan a los microorganismos de

booksmedicos.org

nutrientes esenciales, con lo que impiden el crecimiento del microorganismo. Los neutrófilos están particularmente bien equipados, ya que en sus gránulos poseen diversas proteínas y péptidos que pueden tener funciones bactericidas y de degradación; algunas de estas funciones también las tienen los macrófagos.

Péptidos catiónicos: defensinas y catelicidinas

Las defensinas son péptidos pequeños de 28-42 aa, con carga positiva y estructura terciaria β plegada que incluye tres puentes disulfuro. Se subdividen en α y β, con una estructura similar que difiere un poco en la posición de los puentes disulfuro. Los leucocitos y las células epiteliales son las principales fuentes de defensinas en los seres humanos. Se han descrito seis tipos de α-defensinas. Las α-defensinas-1, 2, 3 y 4 se encuentran principalmente en los gránulos primarios o azurófilos de los neutrófilos, por lo que también se denominan HNP (por sus siglas en inglés *Human Neutrophil Peptides*). Las α-defensinas 5 y 6 (HD5 y HD6) son producidas en su mayoría por las células de Paneth en el intestino, aunque se han encontrado también en el epitelio urogenital y en el epitelio de las vías respiratorias.

Existen seis tipos de β-defensinas denominadas HBD (por sus siglas en inglés *Human β-Defensins*) producidas de manera fundamental por células epiteliales. El mecanismo de acción de las defensinas consiste en unirse a fosfolípidos con carga negativa en la superficie microbiana, luego insertan su región hidrofóbica en la membrana y forman un poro que la desestabiliza y permite la difusión de iones a través de la membrana bacteriana, creando así un desequilibrio osmótico. Además, los poros también permiten la entrada de otras moléculas efectoras del sistema inmunológico que pueden contribuir a matar al microorganismo. La estructura de las defensinas, con regiones con carga positiva e hidrofóbicas, les permite insertarse en la membrana microbiana, que contiene mayor cantidad de fosfolípidos con carga negativa a diferencia de la membrana celular de los mamíferos (véase Figura 7-2C).

Las catelicidinas son de tamaño similar a las defensinas, pero tienen una estructura diferente que incluye regiones de α-hélice. En seres humanos, se ha descrito una única catelicidina, la hCAP-18 que produce por escisión proteolítica un péptido maduro de 37 aa denominado LL-37. La hCAP18/LL-37 se encuentra en alta concentración en los gránulos secundarios de neutrófilos, así como en células epiteliales, queratinocitos, monocitos y macrófagos. Su mecanismo de acción es similar al de las defensinas.

Además de tener funciones de destrucción de microorganismos, los péptidos antimicrobianos también tienen diversos efectos sobre las células del sistema inmunológico, ya que poseen funciones quimioatrayentes para neutrófilos y células dendríticas, y pueden potenciar la activación de macrófagos y células dendríticas.

Enzimas proteolíticas

La segunda clase de antimicrobianos abarca una amplia variedad de enzimas proteolíticas que participan en la destrucción de un microorganismo.

La lisozima presente en los gránulos azurófilos de los neutrófilos cataliza la hidrólisis de las uniones β-1,4 entre los residuos del ácido N-acetilmurámico y la N-acetil-D-glucosamina, componentes estructurales de la capa bacteriana de peptidoglicano, lo que compromete la integridad de las bacterias grampositivas.

Los fagosomas además están equipados con un surtido de enzimas que degradan varios componentes microbianos. La acción conjunta de proteasas, lipasas, nucleasas, glicosidasas y fosfatasas puede mediar la desintegración de los microorganismos.

Proteínas que causan deprivación de nutrientes

Es posible prevenir el crecimiento microbiano limitando la disponibilidad de nutrientes esenciales dentro del fagosoma. Con tal fin, los fagocitos secretan SR en el lumen del fagolisosoma o insertan transportadores en la membrana fagosomal. Este fenómeno fue descrito en neutrófilos, ya que muchas de estas proteínas se encuentran presentes en los gránulos y cuando son estimulados liberan su contenido de modo extracelular o en el fagosoma. Uno de estos SR es la lactoferrina, una glicoproteína contenida en los gránulos de los neutrófilos que es liberada al interior del fagosoma, donde secuestra hierro. El hierro es un metal esencial para diversas bacterias, pues funciona como cofactor en varios procesos bacterianos, entre éstos la replicación del DNA.

Por otra parte, la Nramp1 (por sus siglas en inglés *Natural resistance-associated macrophage protein one*, o proteína 1 de macrófagos asociada a la resistencia natural), también conocida como

booksmedicos.org

SLC11A1, es una proteína integral de membrana que se expresa en endosomas y lisosomas, y es reclutada en la membrana fagosomal poco después de la captación del patógeno. La Nramp1 ejerce un efecto bacteriostático mediante la expulsión de cationes divalentes como Fe^{2+}, Zn^{2+} y Mn^{2+} desde el lumen fagosomal, ya que éstos son cofactores utilizados por enzimas microbianas.

Presentación antigénica en el contexto molecular de MHC tipo II

La última fase de la fagocitosis conduce a la presentación antigénica e implica la participación coordinada de diversas moléculas, entre éstas el MHC II, la cadena invariante (I) y la proteína DM.

Las moléculas de MHC II se ensamblan dentro del retículo endoplásmico (RE), seguido de una maduración funcional en compartimientos endosomales ricos en péptidos antigénicos. Dentro del RE, las subunidades α y β del MHC-II se asocian en un proceso mediado por una chaperona conocida como cadena I, también denominada CD74. Esta asociación es sumamente importante, ya que en ausencia de la cadena I, los complejos de MHC-II αβ son inestables, por lo que se agregan y son retenidos en el RE, lo que genera el fracaso para alcanzar la superficie celular. Sólo las cadenas α y β unidas a la cadena I pueden ser exportadas en vesículas del RE hacia el endosoma.

Cadena invariante

La cadena I es una glicoproteína transmembranal no polimórfica que no está codificada en el *locus* MHC. Existen varias isoformas generadas por procesos de *splicing* alternativo y el uso de diferentes codones de iniciación; su nomenclatura se fundamenta en su peso molecular. La forma más corta (denominada p33) es la que se expresa con mayor frecuencia. La variante de mayor peso molecular (p41) contiene un dominio glicosilado citoplasmático que presenta una región de retención en el RE. La importancia de esta isoforma radica en su participación durante el plegamiento de las cadenas α y β de la molécula del MHC II en formación.

Ensamblaje de los heterodímeros α y β de las moléculas MHC II

Las cadenas I recién sintetizadas forman variantes homo o heterotriméricas formadas por p33, p35, p41 y/o p43 que se acumulan en el RE. Estos multímeros actúan como núcleos de ensamble de las moléculas MHC II α y β, lo que da lugar a nonámeros formados por tres cadenas α, tres β y tres I. Distintos alelos del MHC II tienen diferentes afinidades para la unión a la cadena I que pueden influir en su expresión y función. La asociación de la cadena I con los heterodímeros α y β del MHC II evita la unión de péptidos antigénicos inespecíficos.

Competencia antigénica por el surco

Tras el ensamblaje, los complejos MHC-II-cadena I salen del RE en vesículas que se unen al fagosoma. Esto puede ocurrir en forma directa a través del complejo Trans-Golgi (TG) o por endocitosis desde la membrana plasmática. La liberación de la cadena I se inicia por una proteólisis progresiva en los endosomas ácidos. El proceso culmina con la generación de un péptido de tamaño variable de alrededor de 20 aa asociado al surco de la molécula MHC II denominado CLIP (por sus siglas en inglés *Class II Asociated Invariant Chain Peptide*, o péptido de cadena invariante asociado a moléculas del MHC II).

La liberación del CLIP del MHC II es facilitada por una glicoproteína heterodimérica codificada en el *locus* del MHC conocida como HLA-DM (DM), que presenta una alta homología con la molécula MHC II. Las subunidades α y β de DM muestran un polimorfismo genético limitado y el dímero ensamblado carece de una ranura de unión a ligando abierto. El dominio citoplasmático de la cadena β de DM contiene un motivo de tirosina que es responsable del ensamble de moléculas DM en los endosomas tardíos. La DM también puede unirse a la cadena I. Su interacción con complejos de MHC II-CLIP ocurre en endosomas tardíos, en los cuales favorece un cambio conformacional que induce la disociación del CLIP. La eliminación del CLIP del surco del MHC II facilita la asociación de este último con péptidos antigénicos generados durante la fase de procesamiento de la fagocitosis.

La DM puede quitar cualquier tipo de péptidos de baja afinidad del MHC II y las interacciones

booksmedicos.org

repetitivas con DM llevan a la acumulación de complejos MHC II con péptidos de alta afinidad. La función de la DM es modulada por otra molécula codificada en *locus* MHC denominada HLA-DO (DO), que inhibe la función de DM. La DO se expresa en las células B y en el epitelio tímico. En algunas subpoblaciones de células dendríticas sus niveles de expresión son bajos y son regulados por agonistas de los TLR. Los dímeros de DO se asocian de manera estrecha con moléculas de DM y se conservan en el RE en la ausencia de DM (véase Figura 7-3).

La selección de los péptidos antigénicos que se asocian al surco del MHC II es influida por múltiples factores. Las proteínas pueden contener múltiples secuencias capaces de unir a las moléculas de MHC, pero sólo un puñado de péptidos es seleccionado para presentación hacia los linfocitos T. El concepto de que una jerarquía de epítopes antigénicos es reconocida por el sistema inmunológico está bien establecido; el más ávido y afín a sus receptores se llama inmunodominante y hay epítopes subdominantes y críticos. Los epítopes inmunodominantes son importantes para la inmunidad frente a tumores y patógenos, mientras que un cambio en la jerarquía de las respuestas de los epítopes subdominantes se asocia con trastornos autoinmunes.

Una vez que las moléculas del MHC II fueron cargadas con los péptidos antigénicos, los endosomas se fusionan con la membrana celular y favorecen la exposición de estos péptidos a los linfocitos T antígeno específicos en el contexto molecular del MHC. Este último paso es un fenómeno fundamental para el establecimiento de respuestas inmunológicas competentes, pues la activación de linfocitos T representa un paso crítico en la respuesta inmunológica adaptativa.

FASES CRÍTICAS EN EL PROCESO DE FAGOCITOSIS

Compartimientos endocíticos en el procesamiento y la presentación de antígenos

Los antígenos internalizados son confinados en endosomas con microambientes que favorecen la proteólisis y la desnaturalización de las proteínas. Aunque estas vías permiten la interacción de moléculas MHC II

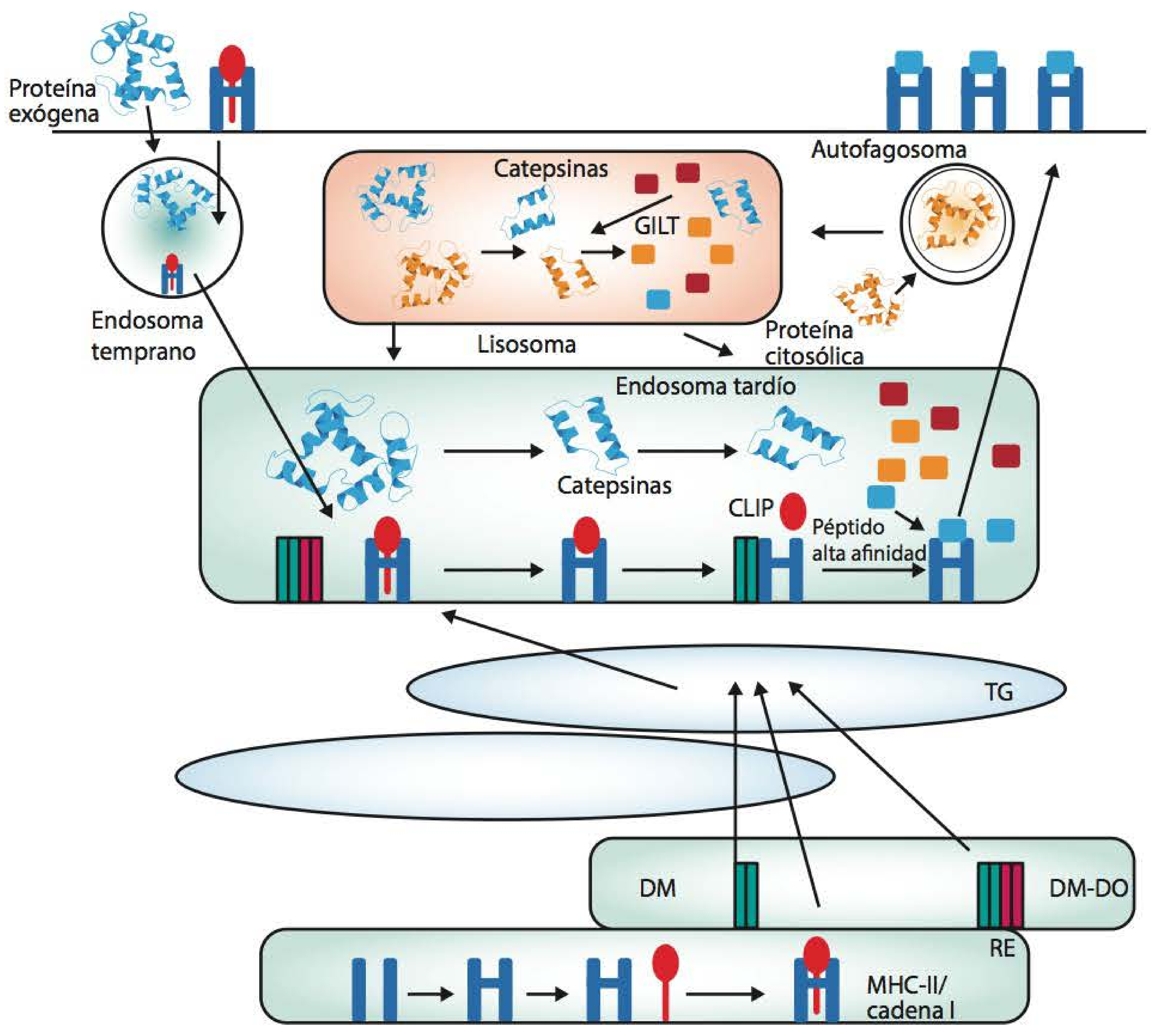


Figura 7-3. Biosíntesis del complejo principal de histocompatibilidad MHC-II y enlace del péptido antigénico en la vía endocítica

Las cadenas MHC II α y β se asocian con la cadena invariante I y forman trímeros. Estos complejos se exportan a endosomas maduros, vía la red de TG o mediante el reciclaje de la superficie celular. Dentro de los endosomas, la cadena I es secuencialmente degradada hasta llegar a la cadena residual del fragmento CLIP. El desplazamiento del CLIP de la ranura por el ligando de MHC II $\alpha\beta$ es mediado por el DM y por el DO. La expresión de DO y la regulación de la función de DM implican formación de complejos DM-DO en el RE y el transporte a compartimientos endocíticos. Los antígenos exportados a endosomas tardíos por fagocitosis, pinocitosis, endocitosis y autofagia son procesados por catepsinas y GILT. La adquisición de los péptidos de alta afinidad por MHC II es facilitada por DM. Después, los complejos péptido-MHC II son transportados a la superficie celular de las CPAs para el reconocimiento por las células T CD4+.

booksmedicos.org

Recuadro 7-2. Deficiencia específica de gránulos

La deficiencia específica de gránulos de neutrófilos SGD (por sus siglas en inglés *Specific Granule Deficiency*) es un trastorno congénito muy poco frecuente, quizás heredado en forma autosómica recesivo caracterizado por la ausencia de gránulos específicos o secundarios en neutrófilos. Los pocos casos que se han reportado presentaron infecciones bacterianas recurrentes con morfología nuclear atípica con núcleos bilobulados y ausencia de gránulos. Se observó la ausencia de proteínas características de los gránulos primarios, secundarios y terciarios, incluidas lactoferrina, transcobalamina I, gelatinasa B y colagenasa. También se observó una marcada disminución en los niveles de defensinas y BPI (por sus siglas en inglés *Bactericidal/Permeability-Increasing Protein*), componentes de los gránulos primarios, y del péptido antimicrobiano hCAP18/ LL-37, que por lo regular se encuentra en alta concentración en los gránulos secundarios de neutrófilos. Sin embargo, la mieloperoxidasa y la lisozima, componentes de los gránulos primarios y secundarios, respectivamente, no se ven afectadas en esta patología. Los neutrófilos de pacientes SGD también demuestran defectos quimiotáxicos relativamente graves, que se cree resultan de una disminución en la reserva de moléculas de adhesión leucocitaria intracelulares que suelen movilizarse a la superficie celular en respuesta a estímulos inflamatorios. Si bien la fagocitosis es normal en los neutrófilos de pacientes con SGD, el estallido respiratorio y la actividad bactericida son defectuosos. Aunque los neutrófilos de pacientes con SGD producen niveles normales de especies reactivas de oxígeno (ROS), la frecuencia y gravedad de las infecciones son similares a los de la enfermedad granulomatosa crónica, que presentan defectos en la producción de ROS. Esto indica que tanto las proteínas presentes en los gránulos como las ROS juegan un papel crítico en la capacidad bactericida de los neutrófilos.

Esta patología también afecta las proteínas presentes en los gránulos de los eosinófilos, ya que estas células carecen de la proteína catiónica de eosinófilos (neurotoxina derivada eosinófilos) y la proteína básica principal. También se han reportado, aunque no en todos los casos, algunas alteraciones en la funcionalidad de los macrófagos. Los pacientes con SGD presentan infecciones recurrentes causadas por bacterias, entre las cuales se encuentran *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y hongos como *Candida albicans*, que afectan en especial la piel y los pulmones.

Por otra parte, los pacientes que sufren SGD presentan niveles normales de lactoferrina y transcobalamina I en la saliva, pero no en el plasma ni en los neutrófilos; por lo tanto, se consideró que la base molecular de SGD implicaba una mutación específica de linaje mieloide. El defecto molecular en los pacientes con SGD incluye el factor de transcripción mieloide C/EBPε (por sus siglas en inglés *CCAAT/Enhancer-Binding Protein Épsilon*), el cual actúa como regulador transcripcional gen-específico durante la etapa de maduración desde la fase de promielocito hasta mielocito temprano. Es importante recordar que, a lo largo de la maduración, en el estado de promielocito se generan las granulaciones azurófilas primarias de los polimorfonucleares y después se diferencia a mielocito, que genera granulaciones secundarias específicas.

La generación y el estudio de ratones deficientes en el gen C/EBPε han mostrado un fenotipo muy similar al detectado en los pacientes con SGD. Los neutrófilos de ratones deficientes en C/EBPε tienen características morfológicas distintivas que incluyen núcleo bilobulado y ausencia de proteínas específicas de gránulos, similares a los neutrófilos de los individuos con SGD. Además, se observan deficiencias en proteínas constitutivas de los gránulos de los eosinófilos. Los neutrófilos de los ratones deficientes en C/EBPε también son defectuosos en la quimiotaxis y la actividad bactericida. Estas similitudes fenotípicas observadas en pacientes con la patología SGD y ratones deficientes en C/EBPε sugirieron una pérdida funcional del gen que codifica para C/EBPε en SGD. De hecho, se han reportado mutaciones en la línea germinal C/EBPε en algunos pacientes con SGD, por lo que este defecto genético puede ser el responsable de la enfermedad.

Para realizar el diagnóstico de SGD se debe realizar un examen microscópico de los neutrófilos, en el que se busque intencionadamente la ausencia de gránulos específicos y núcleos bilobulados, asociándola con una baja expresión de proteínas específicas de gránulos como la lactoferrina o la gelatinasa. Para ello se utilizan como referencia los valores de un voluntario sano. Si bien esta determinación se realizaba por

booksmedicos.org

Western Blot o microscopía electrónica, en la actualidad puede realizarse por citometría de flujo, mediante la cual se han logrado determinar mieloperoxidasa, defensinas, proteína BPI, lactoferrina y hCAP18. Esta técnica presenta varias ventajas respecto a las anteriores, ya que las muestras se pueden preparar de forma sencilla y rápida para el análisis, es posible analizar varias proteínas a la vez y se requiere menor cantidad de muestra para la determinación.

La evolución clínica de la enfermedad implica la administración de antibióticos para combatir las infecciones, así como el drenaje de los abscesos. El tratamiento profiláctico con antibióticos puede ser importante para evitar más infecciones bacterianas.

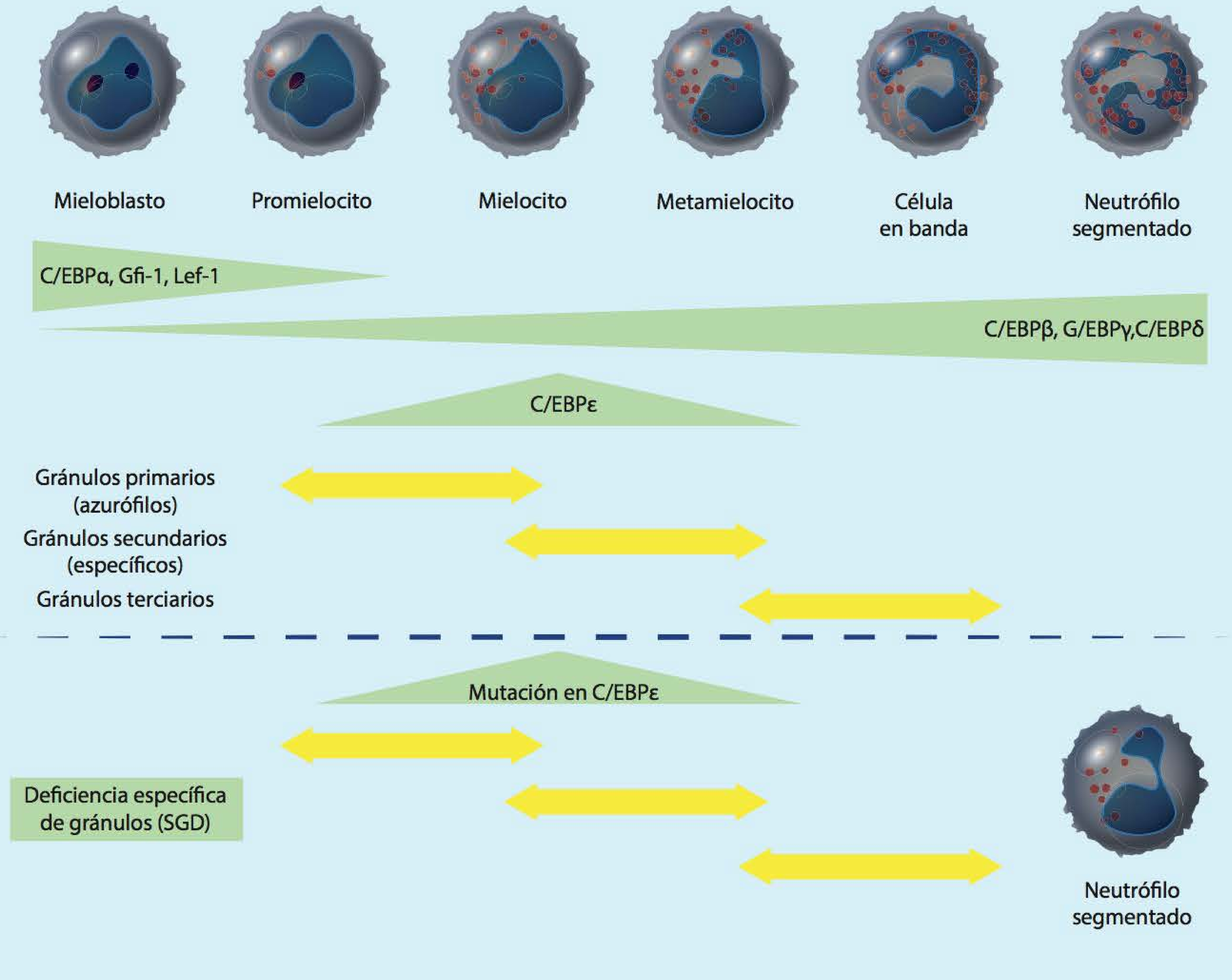


Figura 7-2-1. Expresión de gránulos en neutrófilos durante la mielopoyesis

La maduración de los neutrófilos y el desarrollo de los gránulos conllevan la participación de varios factores de transcripción, entre los cuales destaca el factor C/EBPε que se encuentra mutado en pacientes con SGD. Por lo tanto, las anormalidades en SGD implican la ausencia de proteínas específicas de gránulos primarios (a excepción de mieloperoxidasa), secundarios y terciarios. Además, los neutrófilos muestran un núcleo bilobulado.

booksmedicos.org

con antígenos exógenos, las moléculas MHC I también pueden utilizar estas rutas para adquirir antígenos, lo que se llama presentación cruzada de antígenos.

Los endosomas tempranos maduran a endosomas tardíos y lisosomas impulsados en parte por procesos como mayor acidificación luminal y fusión con vesículas derivadas de TG, que trasladan las enzimas que promueven la proteolisis y la desnaturalización de antígenos. Las bajas temperaturas, cerca de 18 °C, pueden obstruir el paso de maduración e interrumpir la presentación de varios antígenos exógenos por MHC II.

Las vesículas endosomales tardías o maduras son heterogéneas en morfología y contenido. El procesamiento de antígenos en dichas vesículas es influenciado por su pH, que regula la actividad de las proteasas residentes y otras enzimas importantes, como la GILT, que es una tiolreductasa lisosomal inducible por IFN-γ. Hay diferencias entre las distintas CPA, por ejemplo, el contenido limitado de proteasas y el mayor pH en los compartimientos endocíticos en las células dendríticas puede mejorar su capacidad para la presentación de los antígenos vía MHC I y MHC II en comparación con los macrófagos.

Los pasos precisos de procesamiento para la cadena I varían entre los distintos tipos de CPA, en función de su expresión diferencial de catepsinas. Estudios en los que se utilizaron inhibidores de proteasas y ratones deficientes en proteasas revelaron que varias enzimas son importantes, entre éstas las catepsinas S, L, F y la AEP (asparaginil endopeptidasas). Aunque la catepsina S desempeña un papel clave en las etapas tardías del procesamiento de la cadena I en células dendríticas y células B, la catepsina F es necesaria en macrófagos. Las catepsinas L o V son indispensables para la proteólisis terminal de la cadena I en las células epiteliales tímicas corticales. Las interrupciones en el procesamiento de la cadena I pueden impedir la unión de MHC II a péptidos antigénicos, así como el tránsito de los complejos MHC-antígeno a la superficie celular.

Aunque se encuentra bien establecido que la cadena I guía a los MHC II hacia los endosomas, la regulación del transporte de estas moléculas dentro y fuera de los compartimientos endosomales no se conoce bien y puede diferir entre los distintos tipos de CPA. En células dendríticas, la internalización de MHC II es mediada por la ubiquitinación de la cola citoplásmica de la cadena β. Los subcompartimientos dentro de los endosomas maduros también pueden regular la adquisición de péptidos por los MHC II. En los cuerpos multivesiculares, la interacción de DM y DO favorece su colocalización con HLA-DR en la membrana externa y su limitación a los endosomas, mientras que el DM sin el DO migra a vesículas internas que pueden ser desprendidas de las células como los exosomas.

Otros tipos de endocitosis

Macropinocitosis y presentación de antígenos

La macropinocitosis no depende de receptores; sin embargo, permite la captura de antígenos de gran tamaño y material extracelular en vesículas denominadas pinosomas. Estas vesículas comparten características con endosomas tempranos y tardíos, y eventualmente también se fusionan con los lisosomas. Los ligandos de TLR pueden promover una rápida explosión de la macropinocitosis en células dendríticas, la cual después se detiene de forma abrupta, estimulando la presentación de los antígenos en el contexto molecular MHC II.

Autofagia y presentación de antígenos

Entre 10 y 30% de los péptidos unidos a MHC II derivan de las proteínas citoplasmáticas y nucleares. Dentro de las CPA, diferentes rutas de la autofagia promueven la entrega de péptidos y proteínas desde el citoplasma y el núcleo en la red endosomal. En la macroautofagia, el material nuclear y citoplasmático (incluidas las mitocondrias, peroxisomas y algunas bacterias intracelulares), son ingeridos por las membranas para formar los autofagosomas. Éstos se unen con endosomas y lisosomas, con lo que facilitan la presentación en el contexto molecular MHC II, así como la exposición de los ácidos nucleicos a los TLR.

La inducción de la macroautofagia en macrófagos y células dendríticas enriquece la presentación de micobacterias en el contexto molecular MHC II, quizá debido a la maduración más eficiente del fagosoma.

En las células B, la autofagia mediada por chaperonas también promueve la presentación de autoantígenos a las células T CD4$^+$ en el contexto molecular MHC II. En esta vía, las chaperonas citoplasmáticas

booksmedicos.org

como Hsc70 y Hsp90, junto con LAMP-2A, exponen de modo selectivo epítopes antigénicos a las moléculas MHC II. Las proteínas también pueden ser capturadas por microautofagia para la entrega en endosomas vía Hsc70 y ESCRT; sin embargo, esta información deberá ser confirmada en el futuro.

EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LA FAGOCITOSIS EN PACIENTES

Los fagocitos (macrófagos y neutrófilos) cumplen un papel primordial como elementos celulares de la inmunidad innata en la defensa del organismo. La evaluación funcional de estas células incluye pruebas que se enfocan en distintos aspectos de su actividad: (a) la capacidad fagocítica, (b) la capacidad microbicida, (c) la activación del metabolismo celular y (d) la respuesta quimiotáctica. Aunque es posible evaluar la capacidad fagocítica por microscopía, la citometría de flujo permite evaluar el proceso de fagocitosis en una población celular específica, evaluar cuáles células responden, qué procesos bactericidas están funcionando y, en algunos casos, caracterizar las condiciones dentro del fagosoma.

Evaluación de la capacidad fagocítica

Existen diversas técnicas para la evaluación de la actividad fagocítica. Su principio general consiste en incubar una fracción rica en leucocitos obtenida de sangre periférica con una suspensión de partículas inertes (p. ej., microesferas de látex o dextran) o de microorganismos (p. ej., bacterias como *Staphylococcus* o levaduras como *Cándida* o *Saccharomyces*), marcados con un fluorocromo.

La eficiencia de la fagocitosis inducida puede ser analizada mediante citometría de flujo, la observación en un microscopio de fluorescencia o mediante la lectura en un lector de fluorescencia de microplacas. No obstante, un problema general de estos métodos es la imposibilidad de diferenciar entre las partículas fagocitadas y aquellas que sólo se han adherido de manera superficial a las células. Por lo tanto, es importante extinguir la fluorescencia de cualquier partícula ligada que se encuentre en el exterior de las células; para ello se agrega azul de tripán.

Evaluación de la capacidad microbicida

Las técnicas que evalúan la actividad microbicida de los fagocitos proveen resultados más significativos, pues van más allá de la simple ingestión de los microorganismos, ya que establecen si los fagocitos son capaces de matar.

Tales técnicas son más elaboradas: en estos procedimientos se incuban los fagocitos con una cantidad determinada de un microorganismo (bacterias, levaduras), y después de un tiempo de incubación se realiza un recuento de la viabilidad residual del agente microbiano. La disminución del número original de unidades formadoras de colonias (UFC) indica la destrucción del agente por parte de los fagocitos.

Activación del metabolismo celular

La actividad de la enzima NADPH oxidasa se puede medir por el consumo de oxígeno, la generación de superóxido o la posterior producción de peróxido de hidrógeno. En los diferentes ensayos que se describen a continuación, los fagocitos deben ser estimulados durante la incubación para activar la NADPH oxidasa, pues los fagocitos no activados presentan una NADPH oxidasa inactiva. Con frecuencia los estímulos utilizados son ésteres de forbol como el PMA (por sus siglas en inglés *Phorbol Myristate Acetate*), que estimula la proteína cinasa C; partículas de zymosan incubadas con suero (un estímulo de partículas que se une a los receptores Fc-γ y al receptor de complemento-3 en la superficie de la célula) o el péptido bacteriano fMLP (del inglés *Formyl-Methionyl-Leucyl Phenylalanine*, o N-*formil-metionil-leucil-fenilalanina)*.

Producción de superóxido

Un método simple y útil para evaluar la activación del metabolismo celular de los fagocitos sanguíneos es la prueba de reducción del NBT (del inglés *Nitrobluetetrazolium*, o azul de tetrazolio). Con esta técnica es posible evaluar pacientes en estudio por inmunodeficiencia, principalmente niños, como un primer análisis de su sistema fagocítico.

El NBT es un compuesto soluble amarillo que, al ser endocitado y reducido por la acción del superóxido, precipita en forma de cristales color púrpura oscuro (cristales de formazán). En ciertas deficiencias innatas de los fagocitos (como la enfermedad

booksmedicos.org

granulomatosa crónica (EGC)), existen defectos genéticos que afectan el funcionamiento del sistema NADPH, lo cual disminuye su capacidad microbicida y expone a los pacientes a serias infecciones bacterianas y fúngicas. Estos defectos se pueden detectar en el laboratorio como una incapacidad de los fagocitos para reducir el NBT. En individuos normales, cuando se estimula a los fagocitos se observa que la mayoría de las células (> 90%) reduce el NBT, con lo que generan formazán.

La ausencia de reducción del NBT (< 10% de células positivas) en leucocitos que han sido estimulados indica que existe un defecto metabólico importante, por lo regular asociado con EGC u otros trastornos de los fagocitos. Dado que esta enfermedad con frecuencia puede hallarse ligada al cromosoma X, cabe la posibilidad de encontrar estados portadores (heterocigotas) en mujeres, con resultados intermedios en esta prueba (por ejemplo, 10 a 40% de positividad en fagocitos activados). Sin embargo, también existen formas de la EGC que son autosómicas recesivas. Otra condición que puede inducir valores bajos en la reducción del NBT es la deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD). Se ha descrito que, en ocasiones, algunos pacientes que cursan con infecciones pueden registrar porcentajes altos en la prueba sin estímulo con LPS, quizá por la activación de los fagocitos *in vivo*.

Es posible realizar la prueba haciendo el recuento microscópico manual de las células que reducen el NBT; el precipitado de formazán también es extraído de las células, solubilizado y, por último, cuantificado por espectrofotometría a 620 nm.

Existen otros reactivos utilizados para detectar la producción de superóxido, pues al reaccionar con éste son excitados y luego liberan energía en forma de luz (quimioluminiscencia). Estos ensayos son muy sensibles y es viable llevarlos a cabo con muy pocas células: se pueden realizar en microplacas y la lectura se hace en un lector de placas de luminiscencia.

Generación de peróxido de hidrógeno

El H_2O_2 tiene propiedades oxidantes catalizadas por peroxidasas. Hay compuestos para la detección de H_2O_2 como la dihidrorodamina-1, 2, 3 (DHR) y el luminol, entre otros.

La DHR entra en las células de manera libre y se oxida intracelularmente a rodamina-1, 2, 3 que emite una señal fluorescente brillante en 585 nm cuando se excita por la luz con una longitud de onda de 488 nm. Tal reacción de oxidación es peroxidasa dependiente y, por lo tanto, se basa en la actividad de la mieloperoxidasa o peroxidasa de eosinófilos. En caso de deficiencia de mieloperoxidasa (MPO), el ensayo DHR con neutrófilos dará un negativo, resultado que puede ser malinterpretado como una deficiencia de NADPH oxidasa, es decir, como EGC.

El luminol es una sonda de ROS con propiedades quimioluminiscentes. Entra en las células y por ello detecta H_2O_2 intra y extracelular. Mediante la adición de superóxido dismutasa (SOD) y catalasa, para eliminar el O_2^- y H_2O_2 extracelular, la reacción se puede hacer específica para ROS intracelular. El ensayo de luminol se basa en la disponibilidad de peroxidasa intracelular y, en consecuencia, de nuevo conlleva el riesgo de diagnosticar la deficiencia de MPO como EGC. Así pues, para el diagnóstico diferencial de EGC se requiere determinar la expresión de las distintas subunidades del complejo NADPH oxidasa.

Medida de la respuesta quimiotáctica

La medición de la quimiotaxis se basa en el movimiento activo y selectivo de los neutrófilos estimulados por medio de un filtro de 3 µm. La población de origen sirve de referencia y las células no estimuladas como control. Dos o más estímulos quimiotácticos, como zymosan tratado con suero y fMLP, se utilizan de forma rutinaria.

Resumen

La fagocitosis es un componente crítico de la respuesta inmunológica innata. Es llevado a cabo por células especializadas como macrófagos, neutrófilos y células dendríticas (DC).

El reconocimiento y la eliminación de agentes infecciosos son las primeras funciones reconocidas de la fagocitosis. Estos procesos implican la participación de una variedad de receptores que detectan moléculas microbianas, ya sea en forma directa o a través de opsoninas. Estos receptores pueden agruparse en tres categorías de acuerdo con su rol durante

booksmedicos.org

la fagocitosis: a) algunos median la internalización, b) otros inician la transducción de las señales inflamatorias y c) también existen los receptores que realizan ambas funciones.

Del mismo modo, el proceso de internalización del microorganismo puede dividirse conceptualmente en tres pasos: a) la unión del complejo microorganismo-ligando a los receptores, b) el agrupamiento de los receptores, induciendo una cascada de señalización y c) la internalización del microorganismo. Así, los microorganismos internalizados por las células fagocíticas son confinados en una estructura denominada fagolisosoma, el cual es un organelo microbicida que cuenta con varios mecanismos para eliminar y degradar a los microorganismos fagocitados. En neutrófilos, el fagolisosoma se conforma por la fusión del fagosoma que contiene al microorganismo internalizado con los gránulos y los lisosomas. Los gránulos primarios o azurófilos de los neutrófilos contienen diversos componentes microbicidas como los péptidos antimicrobianos y proteasas. Por otro lado, los gránulos específicos o secundarios contienen componentes de la enzima NADPH oxidasa.

La última fase de la fagocitosis conduce a la presentación antigénica, e involucra la participación coordinada de diversas moléculas como el MHC-II, la cadena invariante (I) y la proteína DM. Las moléculas de MHC-II se ensamblan dentro del retículo endoplásmico (RE), seguido de una maduración funcional en compartimientos endosomales ricos en péptidos antigénicos. La selección de los péptidos antigénicos que se asocian al surco del MHC-II está influenciada por múltiples factores, como la proteína DM, y sólo un puñado de péptidos es seleccionado para presentación hacia los linfocitos T.

Una vez que las moléculas del MHC II han sido cargadas con los péptidos antigénicos, los endosomas se fusionan con la membrana celular favoreciendo la exposición de estos péptidos a los linfocitos T antígeno específicos en el contexto del MHC-II. Este último paso es un fenómeno crítico para inducir respuestas inmunológicas competentes ya que la activación de linfocitos T constituye una etapa fundamental en la respuesta inmunológica adaptativa.

Lecturas sugeridas

Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. *Pathways of Antigen Processing.* Annu Rev Immunol. 2013; 31: 443-473.

Choi KY, Mookherjee N. *Multiple immune-modulatory functions of cathelicidin host defense peptides*. Front Immunol. 2012; 3: 149. 1-4.

Flannagan RS, Cosío G, Grinstein S. *Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies.* Nat Rev Microbiol. 2009; 7(5): 355-366.

Flannagan RS, Jaumouillé V, Grinstein S. *The cell biology of phagocytosis.* Annu Rev Pathol. 2012;7: 61-98.

Moretti J, Blander JM. *Insights into phagocytosis-coupled activation of pattern recognition receptors and inflammasomes.* Curr Opin Immunol 2014; 26: 100-110.

booksmedicos.org

Capítulo 8

Antígenos e inmunógenos

Iris Estrada García • Bibiana Ruiz Sánchez • Moisés Talavera Paulin

Antígenos, inmunógenos y haptenos

Contenido del capítulo

Antígenos, inmunógenos y haptenos
Clasificación de los antígenos
Requisitos para que una molécula sea inmunogénica
Determinante antigénico o epítopo
Haptenos
Otros requisitos para que una molécula sea inmunogénica
Adyuvantes
Dosis del antígeno y vías de administración: aplicaciones clínicas
Lecturas sugeridas

Los términos antígenos (Ag), inmunógenos y haptenos hacen referencia a la respuesta inmunológica adaptativa, ya que se trata de los inductores de tal respuesta. Aunque los términos antígenos e inmunógeno suelen ser intercambiables, no denotan lo mismo. Un antígeno es cualquier molécula que se une a los receptores de los linfocitos T y B; es decir, al TCR, al BCR o a los anticuerpos (Ab). El término inmunógeno es más amplio, ya que además de interaccionar con los receptores, esta molécula es capaz de generar una respuesta inmunológica, lo que activa adecuadamente los linfocitos T y B (Figura 8-1). La diferencia entre antígeno e inmunógeno se aclarará más adelante en el tema de los haptenos. Sin embargo, en lo sucesivo se emplearán de manera indistinta los términos antígeno e inmunógeno.

La mayoría de los Ag son moléculas extrañas (aunque existen Ag propios), solubles o particulados. Son biomoléculas (proteínas, polisacáridos, lípidos o ácidos nucleicos), y las diferentes combinaciones de estas macromoléculas (p. ej., glucoproteínas y lipopéptidos).

En general, se considera que una de las principales funciones de la respuesta inmunológica es brindar protección de larga duración contra los agentes infecciosos, la cual se logra únicamente al inducir una respuesta inmunológica adaptativa. Los virus, las bacterias, los hongos y los parásitos tienen una variedad inmensa de Ag, representados por las biomoléculas que mantienen su integridad. Por ello son considerados *mosaicos antigénicos* y, en consecuencia, excelentes inductores de respuestas inmunes adaptativas.

Clasificación de los antígenos

Se han propuesto diferentes clasificaciones para estudiar los antígenos; en seguida se mencionan algunas.

Antígenos naturales, artificiales y sintéticos

De acuerdo con Sela, los antígenos se clasifican en naturales, artificiales y sintéticos.

Los Ag naturales se encuentran en la naturaleza; es el caso de los que provienen de microorganismos (polisacáridos capsulares de estreptococos),

booksmedicos.org

células animales (grupos sanguíneos A, B, O), alimentos (proteínas del cacahuate), artrópodos (proteínas de ácaros) y pólenes.

Los Ag artificiales son resultado de la unión de una proteína inmunogénica (que se conoce como acarreadora) con un hapteno. Se utilizan en experimentación y diagnóstico. También es posible que se presenten *in vivo*; en ese caso se llaman antígenos nuevos o *de novo*. Por ejemplo, la penicilina y sus derivados pueden convertirse en haptenos que, al unirse a las proteínas en la superficie celular de los individuos tratados con este antibiótico, generan Ag *de novo* que son reconocidos como Ag extraños. Ciertos individuos reconocen estos haptenos-acarreadores y generan respuestas inmunes contra la penicilina, lo que provoca en algunos casos fenómenos de hipersensibilidad de cualquiera de los cuatro tipos: I, II, III o IV.

Los Ag sintéticos se generan mediante síntesis química en el laboratorio. Por lo regular son polipéptidos que semejan los epítopos (*véase* más adelante) en un antígeno proteico. Su principal uso ha sido como vacunas sintéticas.

Antígenos timoindependiente y timodependiente

Otra forma de clasificar a los Ag se basa en su dependencia de linfocitos T para activar linfocitos B. De tal forma, se consideran Ag timoindependientes (Ag TI) y timodependientes (Ag TD).

Los Ag TI activan los linfocitos B sin la cooperación de los linfocitos T. Los niños que nacen sin timo o con otras inmunodeficiencias de linfocitos T, pero con niveles normales de linfocitos B, sólo producen anticuerpos contra algunos antígenos microbianos que, por lo tanto, se designan como Ag timoindependientes (TI). Cuando un linfocito B se activa en ausencia de un linfocito T, requiere señales adicionales que en el caso de los Ag TI provienen de los receptores tipo Toll (TLR). Los Ag TI inducen respuestas rápidas de IgM, pero no generan linfocitos de memoria o células plasmáticas de larga vida. Los Ag TI resisten la degradación enzimática y se clasifican en dos tipos, TI-1 y TI-2, de acuerdo con el mecanismo por el que activan los linfocitos B.

Un ejemplo clásico de los Ag TI-1 es el lipopolisacárido (LPS) de bacterias Gram negativas; el DNA bacteriano también es un Ag TI-1. El mecanismo de activación del linfocito B con un Ag TI-1 se realiza mediante el reconocimiento simultáneo del Ag TI-1 por el BCR (receptores de células B) y el C3d por CR2 (receptor del complemento 2, CD21), parte del correceptor de linfocitos B (CD19/CD81/CR2), y ambas señales aumentan por la unión del LPS a su ligando TLR4. En dicho caso, el LPS en la membrana externa de la bacteria funciona como Ag TI-1, y el LPS libre como activador del TLR4 (Figura 8-2). También es posible que otro Ag bacteriano en la superficie de la bacteria y C3d activen al linfocito B en ausencia de la señal vía LPS-TLR4. Cuando esto ocurre, el TLR9 es el activador que aumenta la señal del BCR y su correceptor, ya que reconoce al DNA bacteriano liberado al endosoma después de la fagocitosis y la degradación de la bacteria que al inicio fue reconocida por el BCR y el CR2 y, en consecuencia, activó al linfocito B.

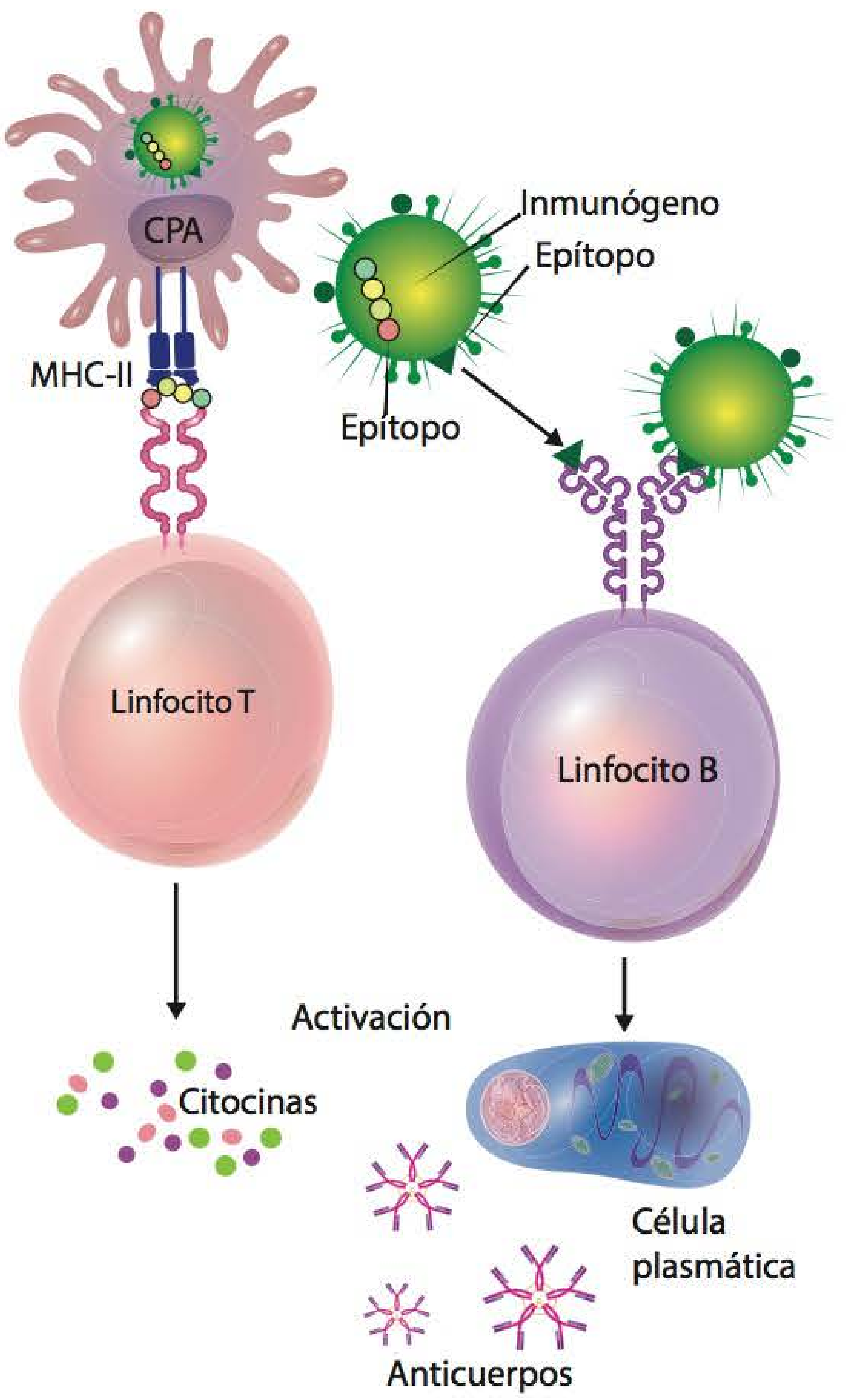


Figura 8-1. **El inmunógeno es una molécula que es reconocida por los receptores de células T (TCR) y B (BCR) activándolos** Los inmunógenos poseen epítopos que interactúan con el TCR o el BCR, lo que induce el proceso de activación de los linfocitos T y B. Los antígenos interactúan con el TCR o el BCR, pero no necesariamente inducen la activación de los linfocitos T o B. Por lo anterior, no todos los antígenos son inmunógenos, pero todos los inmunógenos son antígenos. En general, ambos términos se usan de manera intercambiable.

booksmedicos.org

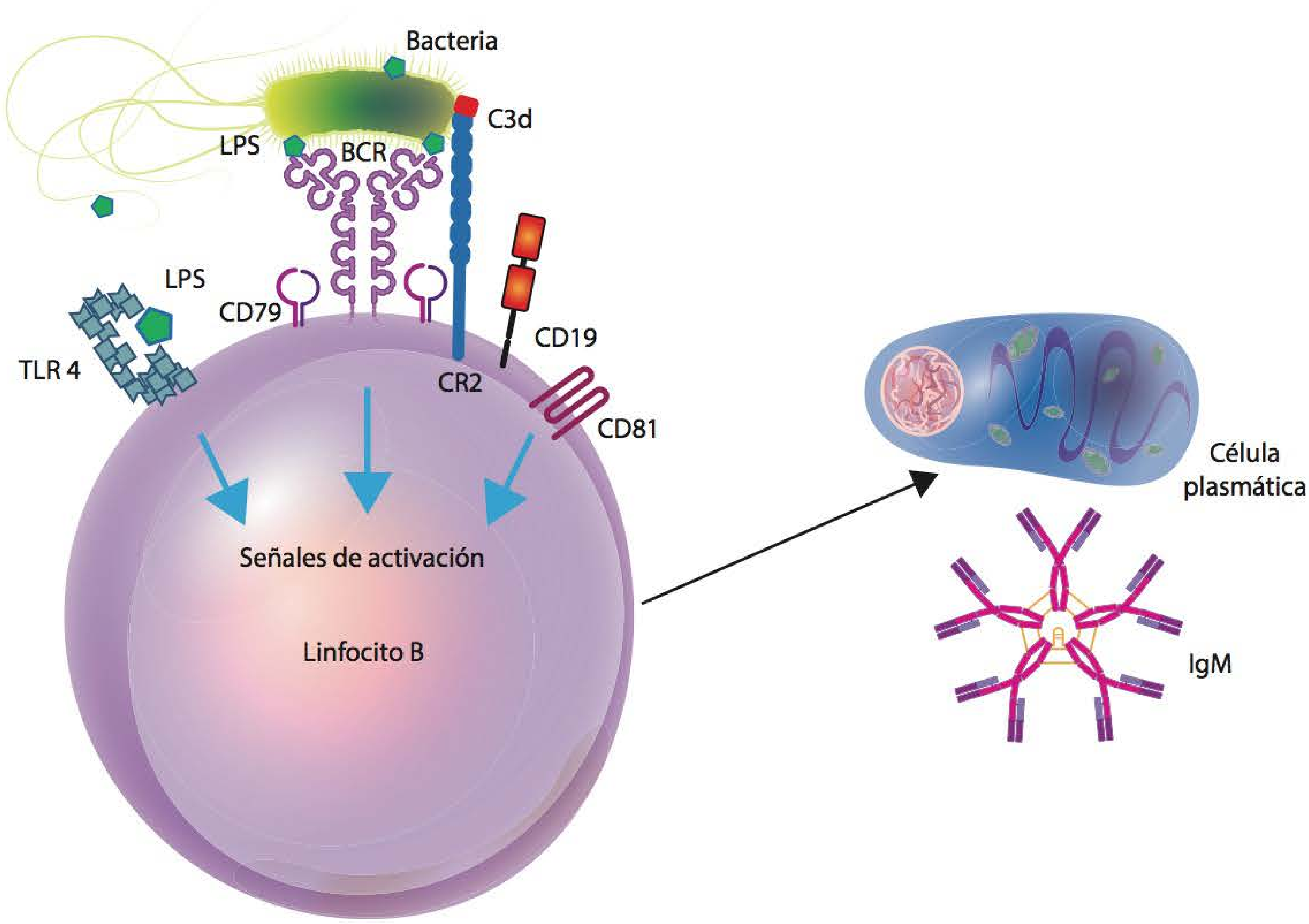


Figura 8-2. Estimulación de un linfocito B por un antígeno timoindependiente tipo 1 (Ag TI-1)
Un ejemplo de Ag TI-1 es el LPS que, al ser reconocido por un BCR antiLPS, activa al linfocito B para convertirse en célula plasmática productora de anticuerpos de clase IgM. Son indispensable señales adicionales, como la interacción del LPS con el TLR4 y moléculas del complemento, como C3d, que al estar depositado en la superficie bacteriana, activa el receptor de complemento 2 (CR2) en el linfocito B.

Ejemplos de los Ag TI-2 son los polisacáridos capsulares de los neumococos (*Streptococcus pneumoniae*), la flagelina (un polímero polipeptídico bacteriano) y el virus de la poliomelitis. Estos Ag son polímeros de carbohidratos o epítopos peptídicos de repetición que se encuentran en alta densidad en la superficie de los microorganismos. La activación de los linfocitos B con receptor para este Ag se lleva a cabo por el entrecruzamiento del BCR y sus correceptores, de manera tan efectiva que se obvia la necesidad de señales adicionales. La población de linfocitos B activados por Ag TI-2 son la subpoblación B-1, que expresa CD5 y aparece desde la etapa fetal; los B-1 presentan BCR con poca variabilidad, se localizan en las cavidades pleural y peritoneal, y producen más IgM que IgG.

Los Ag TD son proteínas que activan linfocitos B foliculares en órganos linfoides secundarios, lo que genera la reacción de centro germinal. Los Ag TD se caracterizan por generar linfocitos B de memoria, Ab de *switch* (cambio de clase de IgM a IgG, IgE e IgA) con mayor afinidad por el Ag TD y las células plasmáticas de larga vida.

Los Ag TD inducen respuestas primarias y secundarias. La primaria se caracteriza por la inducción de Ab de clase IgM, al igual que Ag TI, y una pequeña cantidad de Ab de diferente clase. La respuesta secundaria se distingue por la producción de cantidades grandes de Ab como IgG con alta afinidad, que se producen por la cooperación de un linfocito Th que reconoce los péptidos del Ag TD, que el linfocito B procesó y presentó.

Autoantígenos, aloantígenos y xenoantígenos

De acuerdo con la distancia filogenética entre el antígeno y el organismo en el que se encuentra, los Ag también se clasifican en autoantígenos, aloantígenos y xenoantígenos. Esta clasificación se emplea fundamentalmente en el área de la autoinmunidad y en los trasplantes.

Los autoantígenos son aquellos que son propios y que, por lo tanto, no son reconocidos como extraños. Los autotrasplantes se realizan gracias a que somos tolerantes a nuestros Ag propios.

booksmedicos.org

Los aloantígenos son antígenos provenientes de la misma especie, pero de un distinto individuo; por ejemplo, los Ag de los grupos sanguíneos. Las moléculas del MHC se comportan como potentes aloantígenos, con lo que impiden la posibilidad de hacer trasplantes entre la población humana; esto hace indispensable el uso de inmunosupresores y, en la mayoría de los casos, la búsqueda de un alto grado de compatibilidad entre el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) del donador y del receptor.

Los xenoantígenos provienen de individuos de una especie diferente, como en el caso del trasplante de una válvula cardiaca porcina en un humano.

Requisitos para que una molécula sea inmunogénica

Para que un antígeno pueda inducir una respuesta inmunológica adaptativa debe tener ciertas características físicas y químicas generales. También influyen en la inducción de la respuesta factores inherentes al individuo, como su estado nutricional y su fondo genético. Además, la vía y las dosis de inmunización empleadas modifican la inmunogenicidad de un inmunógeno. Cuando estas condiciones son favorables y los antígenos son capaces de inducir una respuesta inmunológica se les llama inmunógenos; por lo tanto, la inmunogenicidad se refiere a la capacidad del inmunógeno de inducir una respuesta de anticuerpos (respuesta inmunológica humoral) y/o una respuesta mediada por células (respuesta inmunológica celular).

Las proteínas son los inmunógenos más potentes seguidos de los polisacáridos; en cambio, los lípidos y los ácidos nucleicos son las moléculas menos inmunogénicas. Estas diferencias se deben a sus características físicas y químicas, así como a la forma en la que ha evolucionado el sistema inmune adaptativo.

En seguida se mencionan algunas características y ejemplos de los requisitos para que una molécula sea inmunogénica. Si bien éstos son los requisitos generales, es importante recordar que pueden existir excepciones.

Extrañeza

Para inducir una buena respuesta inmunológica en un organismo, un antígeno debe ser reconocido como extraño en el sistema biológico en el que se encuentra. Entre mayor sea la distancia filogenética entre el organismo al que pertenece el antígeno y el organismo inmunizado, mayor será la probabilidad de que induzca una respuesta inmunológica adaptativa. En consecuencia, las moléculas de los microorganismos son excelentes inmunógenos en los humanos.

Por ejemplo, los polisacáridos de la D-arabinosa de las micobacterias son muy inmunogénicos en los humanos, ya que no tenemos polímeros de este azúcar y, por lo tanto, son extraños. Sin embargo, aun las diferencias pequeñas entre proteínas homólogas son suficientes para ser reconocidas como extrañas.

Las distancias filogenéticas entre inmunógeno y animal inmunizado no tienen que ser muy grandes, ya que proteínas homólogas, como las albúminas séricas de los mamíferos, son inmunogénicas cuando se emplean en diferentes especies. Así, la albúmina sérica bovina induce Ab en el conejo, pero no es inmunogénica en los bovinos.

Las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad, conocidas en el humano como HLA (antígenos leucocitarios humanos), al ser polimórficas también se comportan como potentes inmunógenos, y son inmunogénicas inclusive entre individuos de la misma especie.

Cabe señalar que existen excepciones a la regla de extrañeza, ya que es posible que antígenos propios se vuelvan *extraños* y, por ello, sean inmunogénicos. Cuando esto sucede se habla de ruptura de la tolerancia y la autoinmunidad. Si los efectores de la respuesta inmunológica adaptativa producidos contra este autoantígeno causan daño, se provoca enfermedad autoinmune, como en el caso de la diabetes insulinodependiente o la enfermedad de Graves.

Tamaño molecular

Hay una correlación directa entre el tamaño de la molécula y la inmunogenicidad. Los inmunógenos más activos tienden a tener pesos moleculares por arriba de los 10 000 daltones (Da) y, por lo general, corresponden a proteínas y polisacáridos. Existen algunas excepciones, como la insulina de origen bovino o porcino con un peso molecular < 10 000 Da (5 734), que difiere en tan sólo dos aminoácidos de la insulina humana y ha demostrado ser inmunogénica en pacientes diabéticos.

Composición química y complejidad

Por sí solos, la extrañeza y el peso molecular de los antígenos no son suficientes para hacer de un antígeno un inmunógeno. Si se elabora una molécula sintética compuesta sólo de un solo tipo de aminoácido o un azúcar (homopolímeros), esa molécula carecería de

booksmedicos.org

inmunogenicidad, aun cuando su tamaño fuera considerable. Si una molécula sintética está compuesta de diferentes aminoácidos o azúcares (copolímeros), dicha molécula es del todo inmunogénica, independientemente de su tamaño. Estas observaciones, entre otras, hicieron que se dedujera que la complejidad química contribuye a aumentar la inmunogenicidad de las moléculas. Por lo tanto, si se considera que las proteínas tienen cuatro niveles de organización, y que cada nivel de organización obedece a la diversidad de sus aminoácidos, lo cual contribuye a su complejidad, es notorio el porqué las proteínas encabezan el listado de las moléculas más inmunogénicas. Cabe mencionar que hasta el momento no se ha encontrado alguna sustancia inorgánica capaz de estimular linfocitos, y no hay anticuerpos contra la materia inorgánica.

En el caso de los Ag TD (por ejemplo, las proteínas), éstos requieren ser degradados enzimáticamente, y los péptidos que se generan son reconocidos por el TCR.

Determinante antigénico o epítopo

Los determinantes antigénicos o epítopos son las regiones de un inmunógeno que interaccionan con el sitio activo, o paratopo, de los receptores celulares de los linfocitos T y B y los anticuerpos. Por lo anterior, no todo el inmunógeno interacciona con un Ab, sino sólo el epítopo. Por definición, para ser antígeno o inmunógeno una molécula deberá tener, al menos, un epítopo; entre más compleja sea la molécula, más epítopos habrá. Hay excepciones, como el caso de la flagelina, que es un Ag TI-2 y tiene múltiples epítopos, pero todos ellos idénticos, por lo que se comporta como un homopolímero.

Debido a que un inmunógeno presenta varios epítopos, estimula una clona diferente de linfocitos para cada uno de dichos epítopos, de ahí que la respuesta hacia un inmunógeno en particular sea oligoclonal. Cuando se cuenta con un hibridoma (un híbrido inmortal de un plasmacitoma y una célula plasmática productora de un solo tipo de Ab), éste secretará Ab monoclonales; es decir, Ab que únicamente reconocen un epítopo.

Sela acuñó el término inmunógeno y estudió los determinantes antigénicos o epítopos (término que se introdujo después) y los clasificó de la siguiente manera (Figura 8-3).

Los epítopos *secuenciales, continuos* o *lineales* dependen del orden en el que se acomodan los monómeros de la macromolécula; en el caso de las proteínas es la estructura primaria. La diferencia de un solo aminoácido puede ser suficiente para inducir una respuesta inmunológica. Son reconocidos por los TCR en los linfocitos T.

Los epítopos *ocultos* pueden estar escondidos según la conformación de la macromolécula; en las proteínas, por lo general, se trata de regiones hidrofóbicas.

El epítopo *inmunodominante* es aquel que, a pesar de que en un antígeno puede haber varios epítopos, es reconocido de manera predominante por la mayoría de los individuos o especies inmunizadas.

El epítopo *inmunosilencioso* es un antígeno que por encontrarse en el propio organismo genera tolerancia, como es el caso de los individuos del grupo sanguíneo A que genera tolerancia contra componentes microbianos de la flora intestinal que contienen el determinante antigénico del grupo sanguíneo A, N-acetil-galactosamina. Sin embargo, estos individuos generan anticuerpos naturales contra los microorganismos que presentan epítopos del grupo sanguíneo tipo B, D-galactosa. Lo contrario pasa con los individuos del grupo sanguíneo B, que poseen anticuerpos naturales contra el A, mientras que los individuos del grupo O poseen anticuerpos contra los dos tipos. En los individuos con grupo sanguíneo AB, ambos epítopos, el A y el B, son silenciosos, por lo que no tendrán Ab ni antiA ni antiB.

Los epítopos *conformacionales* o *discontinuos* dependen de la conformación tridimensional que acerca dos segmentos lejanos de una molécula de manera secuencial; la forma en que se genera en el espacio debido a esta cercanía es reconocida por el sitio activo del BCR y de los Ab. Estos epítopos son característicos de las proteínas y se dan por estructuras terciarias o cuaternarias. El linfocito B es capaz de reconocer los antígenos de forma libre, lo que le permite reconocer epítopos conformacionales, mientras que el linfocito T sólo reconoce epítopos secuenciales (péptidos pequeños) presentados en el MHC y que están en la superficie de una célula presentadora de antígeno.

Por lo tanto, la *conformación* es importante para el reconocimiento. Los cambios conformacionales pequeños (como la posición de sustituyentes en un hapteno o la desnaturalización de una proteína), generan cambios de las propiedades antigénicas. Esto es importante cuando se trata de vacunas, pues si no se mantiene la red fría, los epítopos conformacionales no inducirán una respuesta inmunológica adaptativa y la vacuna no protegerá a los individuos vacunados.

En el reconocimiento también influye la *carga*. En general, casi todos los antígenos presentes en la

booksmedicos.org

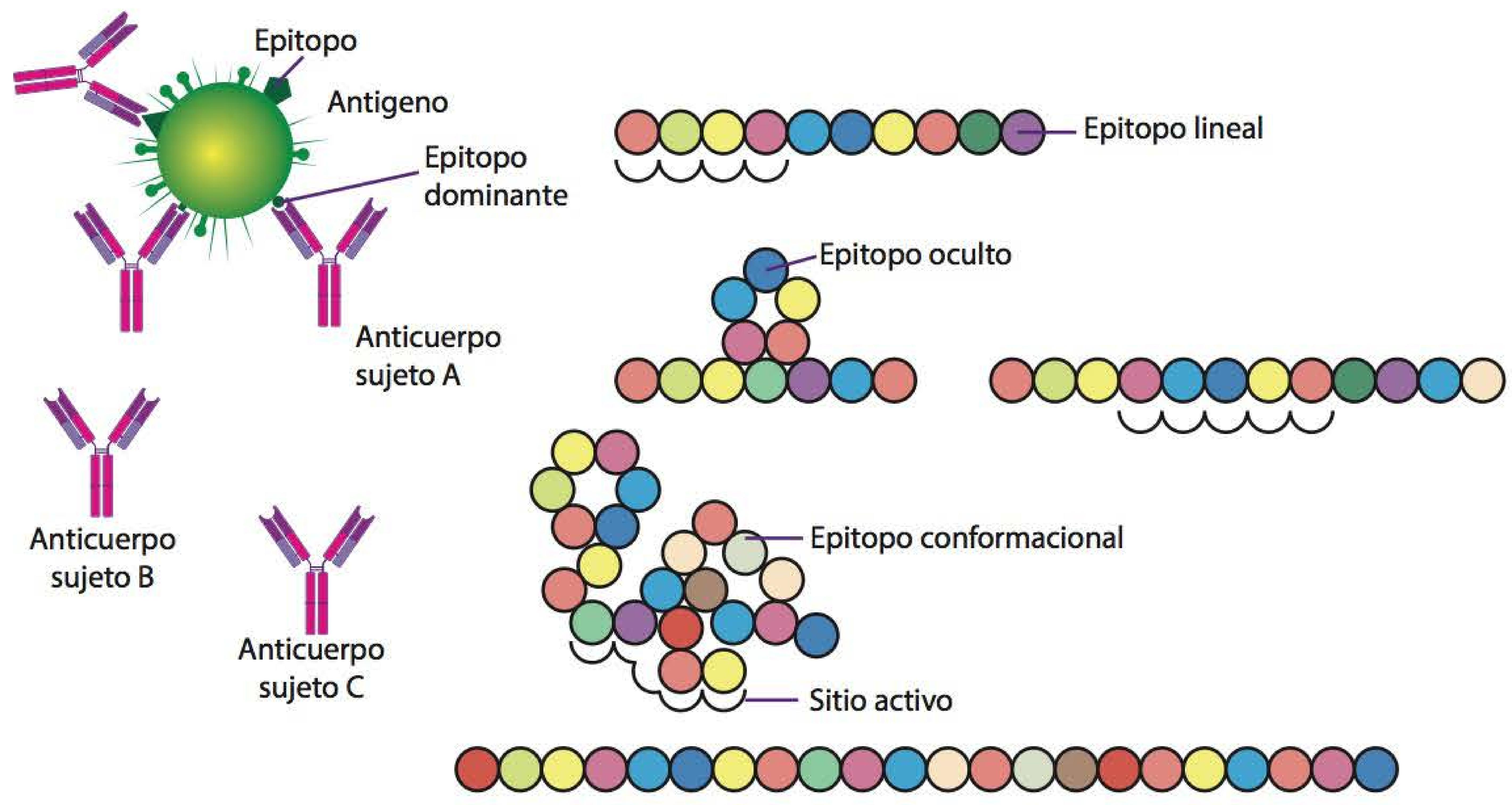


Figura 8-3. Epítopos
Un antígeno como el mostrado en la figura posee uno o más epítopos según su complejidad. Cuando un epítopo es reconocido por diferentes individuos de una misma especie o de otra diferente, se denomina epítopo dominante (*círculo rosa*). En las proteínas, los epítopos se clasifican de acuerdo con la conformación tridimensional de la molécula. Si el epítopo presenta estructura primaria dada por la secuencia de aminoácidos, se denomina epítopo lineal. Los epítopos estabilizados por estructuras secundarias, terciarias o cuaternarias generan epítopos conformacionales y ocultos. Si la proteína inmunogénica se desnaturaliza, los epítopos conformacionales desaparecerán y los epítopos ocultos quedarán expuestos.

naturaleza, y en particular las proteínas, se encuentran cargados negativamente y son excelentes inmunógenos. Por el contrario, las moléculas cargadas en exceso, ya sea negativa o positivamente, son incapaces de generar respuestas, quizá por impedimento electrostático, y no pueden establecer interacción con los receptores de linfocitos. Un ejemplo son las histonas (proteínas catiónicas [con carga positiva] que son poco inmunogénicas), pues para detectar su presencia mediante reacciones antígeno-anticuerpo es indispensable neutralizar su carga.

Los aminoácidos aromáticos tirosina, fenilalanina y triptófano son los *grupos rígidos* presentes en las proteínas, e incrementan la inmunogenicidad de éstas. Sela describió experimentalmente que la gelatina de res, a pesar de ser extraña y tener un alto peso molecular (> 70 000 Da), es incapaz de generar una respuesta en cobayos y conejos. La explicación para esta ausencia de antigenicidad fue asociada con la ausencia en la gelatina de grupos rígidos. Su predicción fue confirmada cuando al inmunizar cobayos con una gelatina a la que le había unido tirosinas de modo covalente, los animales generaron anticuerpos.

La *reactividad cruzada* se refiere a la generación de una respuesta inmunológica contra una molécula X que comparte un epítopo con una molécula Y no relacionada o parcialmente relacionada. Ramon y Glenny destoxificaron en forma intencional toxinas bacterianas, a las que llamaron toxoides, y demostraron que, al perder su toxicidad y no ser letales en animales, los toxoides mantenían su inmunogenicidad al generar Ab protectores en los animales inmunizados. Por lo tanto, un toxoide es capaz de producir Ab que neutralizan la toxina correspondiente por reactividad cruzada. En la naturaleza hay múltiples ejemplos de reactividad cruzada entre Ag no relacionados; estos Ag reciben el nombre de Ag heterófilos; por lo tanto, los Ab que estos Ag generan se designan Ab heterófilos. Ejemplos de Ag que presentan reacción cruzada son el grupo sanguíneo A y el polisacárido capsular del neumococo; el grupo sanguíneo B y los antígenos polisacarídicos de *Escherichia coli*, y la proteína M de *Streptococcus pyogenes* y las proteínas del músculo cardiaco.

Diferencias entre epítopos de las células T y B

Los antígenos, moléculas o microorganismos que penetran al organismo son capturados con rapidez por las células del sistema inmune innato (dendríticas, macrófagos y, en menor grado, neutrófilos) y transportados hacia los órganos linfoides secundarios drenantes.

booksmedicos.org

En el caso de moléculas solubles, es posible que alcancen estos órganos sin ser transportadas. Las células de la respuesta innata se encargan del procesamiento y la presentación de los péptidos o epítopos (en el caso de Ag TD), lo que los expone en el contexto de las MHC, para que sean reconocidos por el TCR de un linfocito T (respuesta inmunológica adaptativa).

Como se explicó antes, los epítopos de células T son típicamente fragmentos peptídicos, aunque se sabe que los polisacáridos no zwitteriónicos pueden ser presentados por medio del MHC II y son reconocidos por el TCR que favorece la activación de este linfocito.

El epitopo de B, es la parte del antígeno que es reconocida ya sea por el receptor de la célula B (BCR) o por un anticuerpo, especialmente a través de las regiones determinantes de complementariedad (CDR) o regiones hipervariables (HV) en el sitio activo o paratopo. Los epítopos de B pueden ser por lo tanto conformacionales o lineales, activándose con epitopos de proteínas, polisacáridos, lípidos ó ácidos nucleicos. Al no requerir presentación de Ag, es posible que los linfocitos B reconozcan Ag *libre* que haya drenado directamente al órgano linfoide secundario.

Para identificar los epítopos se dispone de técnicas de resonancia magnética nuclear y cristalografía de rayos X. En la actualidad se utilizan métodos computacionales para predecir los epítopos lineales *in silico*.

La identificación del epítopo de B cobra importancia en aplicaciones de inmunodetección e inmunoterapia, con el objetivo de diseñar moléculas que puedan imitar su estructura y función para sustituirlo al hacer diagnóstico, tratamiento o vacunas.

Haptenos

Ya se mencionó que las moléculas de bajo peso molecular por sí solas difícilmente tienen la capacidad de ser inmunogénicas. Sin embargo, existen moléculas orgánicas de bajo peso molecular que si son unidas de modo covalente a una proteína acarreadora inducen la producción de anticuerpos específicos. A estas moléculas orgánicas pequeñas incapaces de inducir una respuesta de Ab por sí solas se les llama haptenos. Fueron estudiadas en forma amplia por Landsteiner en 1920, quien observó que cuando se inmunizaba un animal con haptenos, éste era incapaz de producir anticuerpos específicos contra éstos; sin embargo, si alguno de estos haptenos se unía (conjugaba) de modo covalente a una proteína acarreadora, el animal inmunizado con este conjugado producía anticuerpos contra el hapteno y contra la proteína. Dentro de los haptenos más usados se encuentran el aminobenceno y sus derivados, el ácido *o*-aminobenzoico, el ácido *m*-aminobenzoico, el ácido *p*-aminobenzoico, el dinitroclorobenceno (DNCB), el grupo 2, 4-dinitrofenil (DNP) y el grupo trinitrofenil (picrilo), entre otros.

Un hapteno es antigénico porque es reconocido e interacciona con Ab, aunque no es inmunogénico; sólo se vuelve inmunogénico cuando se une covalentemente a una molécula acarreadora.

El concepto de hapteno se ha aplicado con éxito en el diseño de vacunas; tal es el caso de la vacuna que protege contra la infección causada por *Haemophylus influenzae*. La protección contra esta bacteria la proporcionan Ab de clase IgM dirigidos contra la cápsula polisacarídica. Esto se debe a que los polisacáridos se comportan como Ag TI; es decir, sólo estimulan a los linfocitos B sin que exista cooperación de las células T, lo que genera una respuesta de corta duración sin memoria. Para construir la vacuna fue necesario acoplar de modo covalente el polisacárido polirribitol fosfato (PRP), que es una macromolécula, a una proteína acarreadora. De esta forma, los niños inmunizados generan Ab protectores de clase IgG; el PRP se comporta como hapteno al tener que ser unido covalentemente a un acarreador para inducir una respuesta inmunológica con memoria, y se puede considerar como un hapteno macromolecular.

Otros requisitos para que una molécula sea inmunogénica

Constitución genética del individuo inmunizado y edad

Cuando un individuo es inmunizado con un excelente inmunógeno y, aun así, es incapaz de responder, quizá carezca de los receptores BCR o TCR específicos para los epítopos de este inmunógeno, o de las moléculas del MHC que se encargan de presentar estos epítopos a los TCR correspondientes. De esta forma, es probable encontrar dentro de una población variaciones individuales en el reconocimiento de un antígeno que estén genéticamente codificadas. En particular, los genes del MHC evolucionan por la presión que los patógenos locales ejercen sobre ellos, lo que explica la elevada mortalidad provocada por los conquistadores europeos acompañados de sus agentes infecciosos. En América, la población carecía

booksmedicos.org

de las variantes de MHC adecuadas para presentar los antígenos protectores del virus, lo que evitó la generación de respuestas inmunes protectoras y causó una alta letalidad de las poblaciones conquistadas.

Con respecto a la edad, en los extremos de la vida, hay alteraciones del sistema inmune adaptativo que disminuyen la respuesta a ciertos antígenos; como los carbohidratos de las cápsulas bacterianas en los niños menores de dos años.

Dosis y ruta del antígeno

Las dosis bajas o altas de un antígeno pueden inducir un estado de tolerancia en el individuo inmunizado, lo que genera un estado de no respuesta. La ruta de inmunización es de máxima importancia en el caso de las alergias; un ejemplo son los bebés con dermatitis atópica que son expuestos a proteínas de cacahuate en la piel lesionada, con lo que generan respuestas anómalas de IgE que se observan como alergia o hipersensibilidad tipo I al cacahuate. El cacahuate ingerido por vía oral provoca respuestas de linfocitos T reguladores y (al igual que otros antígenos que entran por las mucosas) de Ab de clase IgA, pero por vía parenteral estimula la producción de anticuerpos de clase IgE.

Por lo general la dosis se calcula de forma experimental, al medir el título de anticuerpos generados. Una sola dosis de antígeno no produce una respuesta fuerte, por lo que se requiere de refuerzos (dosis repetidas) y adyuvante para alcanzar una respuesta inmunológica óptima.

Las rutas más comunes de administración son las parenterales (diferentes a la oral): la vía intravenosa, la intradérmica, la subcutánea, la intramuscular y la intraperitoneal. La ruta de administración tiene influencia en el tipo de respuesta, por esta razón las vacunas se administran de forma parenteral, con excepción de algunas como la vacuna contra la polio, Sabin, que emplea la vía oral y virus atenuados para producir una respuesta local intestinal y sistémica.

Adyuvantes

Adyuvante proviene del latín *adjuvare*, que significa que ayuda o que aumenta, por lo tanto se define como cualquier compuesto que puede aumentar la respuesta inmunológica contra un antígeno, en principio al disminuir la cantidad de Ag empleada para inmunizar. Los adyuvantes actúan de manera inespecífica mediante dos mecanismos fundamentales: el primero es la estimulación de la respuesta inmunológica innata del individuo inmunizado (por lo tanto, los adyuvantes deben contener patrones moleculares asociados a los patógenos). El segundo se realiza al favorecer un depósito del antígeno en el sitio de inoculación generando emulsiones, lo que evita la degradación enzimática del antígeno y permite una liberación lenta y constante del mismo, para favorecer la atracción de células del sistema inmune al sitio de inoculación y la generación de altos títulos de Ab con alta afinidad. Casi todas las células que son atraídas al sitio de la inoculación del Ag con el adyuvante pertenecen a la respuesta inmunológica innata, son activadas por medio de sus receptores de reconocimiento de patógenos, y desencadenan diferentes tipos de respuesta, como liberación de citocinas proinflamatorias, activación del sistema del complemento y aumento en la expresión de moléculas coestimuladoras en células presentadoras de antígeno, lo que favorece la estimulación de linfocitos B y T. Por lo tanto, con el uso de adyuvantes se mejora la inmunogenicidad, se aceleran las respuestas y se disminuye el número de inmunizaciones requeridas para generar una protección a largo plazo. También pueden mejorar la eficacia de un antígeno en individuos cuya respuesta inmunológica no está en condiciones óptimas.

Los principales adyuvantes empleados son:

a) Sales minerales: sales de sulfato de aluminio con los aniones K^+, Na^+ o $NH4^+$ (en humanos). Otros son el sílice, el caolín y el carbón.

b) Emulsiones oleosas con detergentes: aceite mineral y detergente.

c) Polímeros sintéticos: de polirribonucleótidos, de polioxietileno hidrofílico y polioxipropileno hidrofóbico, que funcionan como surfactantes al abatir la tensión superficial de los líquidos.

d) Liposomas: son vesículas de una bicapa de fosfolípidos que contienen el antígeno.

e) Sustancias naturales: derivados de bacterias, parásitos y hongos, como glucolípidos, peptidoglucolípidos, *N*-acetil-muramil-L-alanil-D-isoglutámico (muramil dipéptido, MDP), lipopolisacárido y glucanas.

El adyuvante más utilizado en animales, y por lo tanto en veterinaria, es el adyuvante desarrollado por Jules T. Freund en dos presentaciones: una incompleta, en la que se forma una emulsión entre un aceite mineral (Drakeol) y un detergente (Arlacel A), en el que se mezcla el antígeno, y la segunda completa, que es la misma emulsión acompañada de bacilos muertos de *M. tuberculosis* cepa H37Ra. Los PAMP del bacilo, incluido el potente inductor de respuesta inmunológica innata, el MDP, garantizan una excelente generación de la respuesta inmunológica adaptativa. Otro adyuvante de uso veterinario es el Gerbu,

booksmedicos.org

que contiene un inmunomodulador proveniente de *Lactobacillus bulgaricus* y otros componentes, como cimetidina, saponina, parafina, glicerol y ciprofloxacina. Sin embargo, su potencia y reactogenicidad no son recomendables para el uso en humanos.

Debido a que generan señales inflamatorias, los adyuvantes pueden tener efectos adversos a nivel local, por ejemplo inflamación, úlcera, absceso o la formación de una cicatriz queloide. A nivel sistémico, la alta reactividad de estos compuestos puede causar linfadenopatía, esplenomegalia, náusea, vómito, diarrea, fiebre, mialgias, artralgias, fatiga, cefalea, artritis por adyuvante, uveítis, eosinofilia, alergia, anafilaxia y autoinmunidad.

Dosis del antígeno y vías de administración: aplicaciones clínicas

Selección de antígenos para vacunas

Las vacunas son el mejor recurso profiláctico para prevenir el desarrollo de enfermedades. Jenner fue el primero en emplear la vacunación para proteger de la viruela; un siglo después Louis Pasteur perfeccionó la técnica desarrollada por Jenner y generó vacunas con gérmenes atenuados experimentalmente, que ahora llamamos de primera generación. Estas vacunas son inmunogénicas y, puesto que incluyen la mayoría de los antígenos del patógeno original, inducen una excelente protección en el individuo vacunado. Las vacunas de segunda generación emplean antígenos definidos, como en el caso de los toxoides bacterianos (diftérico y tetánico), que generan respuestas de anticuerpos neutralizantes.

Debido a lo anterior, los esfuerzos de los investigadores se han enfocado en el desarrollo de vacunas subunitarias, pues se sabe que el sistema inmunológico no reconoce el patógeno completo, sino sólo epítopos en algunos de sus antígenos. El primer paso para desarrollar estas vacunas es identificar moléculas del patógeno que inducen respuestas protectoras. Con esta estrategia se espera disponer de vacunas efectivas; sin embargo, la limitante es no contar con información suficiente acerca de los antígenos que inducen protección. En aquellos casos en los que se han identificado antígenos protectores, la otra estrategia implementada es generar proteínas de fusión que contengan varios epítopos protectores. La inoculación de estas proteínas junto con adyuvantes, y en algunos casos citocinas, está en la fase de ensayos clínicos para comprobar su efectividad.

La vacunología estructural es otra estrategia utilizada para crear nuevas vacunas. Primero se detectan los posibles antígenos o epítopos a partir de modelos del genoma de un organismo en particular (información que es procesada por técnicas de bioinformática), con el fin de que los genes que codifican para antígenos putativos sean expresados mediante técnicas de biología molecular (por ejemplo, clonación). Luego su inmunogenicidad es analizada en animales de experimentación que son inmunizados con los antígenos recombinantes. Las respuestas de T y B son analizadas mediantes ensayos de activación de linfocitos T y ELISA o *Western Blot*. Una vez confirmada la inmunogenicidad, se prueba su efectividad como antígenos protectores en modelos animales. La desventaja de la aplicación de técnicas de biología molecular es que únicamente se puede aplicar a los antígenos de origen proteico, lo que limita el universo molecular a probar.

Otro factor que debe considerarse para el desarrollo de vacunas es la elección de las moléculas, ya que al inicio la producción de vacunas sólo se enfocó en aquellas que eran capaces de inducir la formación de anticuerpos. En principio, las vacunas son factores de virulencia, como en el caso de las toxinas destoxificadas del tétanos y de la difteria; sin embargo, en caso de existir un antígeno altamente inmunogénico se favorecerá la selección del mismo y, por el contrario, si hay un antígeno que posee epítopos compartidos con el huésped, éstos no podrán ser utilizados, pues existe el riesgo de generar respuestas autorreactivas.

De hecho, en ciertas enfermedades de tipo viral, entre otras el SIDA, es necesario despertar respuestas adicionales; por ejemplo, los anticuerpos podrían ser utilizados para neutralizar receptores que limiten el ciclo de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Una respuesta importante sería estimular linfocitos T citotóxicos, lo que podría ser benéfico en infecciones como el SIDA, la tuberculosis o el paludismo. En todos los ejemplos es indispensable conocer la patogénesis de la enfermedad infecciosa, así como el tipo de respuesta inmunológica que confiere protección, para que sea posible bloquear la historia natural de la enfermedad de manera selectiva. Incluso este conocimiento favorecería el direccionar, por medio de los antígenos, la respuesta del sistema inmunológico no sólo a enfermedades infecciosas sino a otras enfermedades metabólicas, oncológicas o autoinmunes.

booksmedicos.org

Inducción de alergias medicamentosas

La alergia, o hipersensibilidad tipo I, es una respuesta inmunológica exacerbada contra moléculas inocuas de diversos compuestos como pólenes, alimentos y artrópodos. A estas moléculas se les conoce como alérgenos. Para la inducción del fenómeno alérgico es importante la conformación del alérgeno o antígeno que induce la alergia. Al desnaturalizar alérgenos (como las proteínas de la leche o el huevo por calentamiento) se pierden los puentes de hidrógeno, que estabilizan la estructura tridimensional de la molécula. Si estos antígenos desnaturalizados son administrados a un individuo hipersensible, es posible evitar las respuestas anafilácticas.

La alergia se caracteriza por la presencia de anticuerpos IgE específicos que se unen a través del receptor Fcε a mastocitos y basófilos. Uno de los tratamientos de elección es la inmunoterapia con el alérgeno específico. La inoculación continua y periódica con dosis bajas del antígeno promueve la secreción de citocinas inflamatorias que favorecen el perfil T_H2 y la activación de linfocitos B; ambas situaciones favorecen la formación de anticuerpos de clase IgG, en especial IgG4, que compiten con la IgE y disminuyen la activación de mastocitos y basófilos, con lo que limitan la progresión de la fisiopatología.

Resumen

Aunque los términos antígeno e inmunógeno se emplean indistintamente, el más adecuado es el segundo, que define aquellas moléculas (como proteínas, polisacáridos, lípidos o ácidos nucleicos) capaces de inducir una respuesta inmunológica adaptativa al ser reconocidas por los receptores de linfocitos T y B, inducir señales de activación y promover la expansión clonal de estas células. Los antígenos pueden interaccionar con los receptores de linfocitos T (TCR) y B (BCR) y con los anticuerpos, pero no necesariamente inducen respuestas inmunológicas. Por lo tanto, todos los inmunógenos son antígenos, pero no todos los antígenos son inmunógenos. En este capítulo se emplearon ambos términos de manera indistinta.

Para que un antígeno sea inmunogénico debe cumplir con ciertas características fisicoquímicas, como la extrañeza, el alto peso molecular, la complejidad y la composición química.

Los antígenos se clasifican de acuerdo con su origen en: antígenos naturales, artificiales y sintéticos. Por su dependencia de la cooperación de linfocitos T para activar linfocitos B se dividen en timo dependientes y timo independientes. Por su distancia filogenética se clasifican en autoantígenos, aloantígenos y xenoantígenos.

No todo antígeno o inmunógeno es reconocido por los receptores TCR y BCR; sólo porciones pequeñas discretas llamadas determinantes antigénicos o epítopos interactúan de modo directo con los receptores. Entre mayor peso molecular tenga un antígeno, mayor número de epítopos tiene, y cada uno es reconocido por un TCR o BCR diferente.

Los epítopos se clasifican por su conformación espacial en secuenciales, conformacionales y ocultos. Según el tipo de respuesta que los epítopos de un antígeno inducen en las diferentes especies en las que se inoculan, puede considerárseles inmunodominantes o inmunosilenciosos.

Los epítopos también deben poseer características que permitan inducir una respuesta adecuada, entre éstas su carga, su conformación espacial y contener grupos rígidos.

Un hapteno es una molécula pequeña que si es inoculada no induce una respuesta inmunológica, únicamente lo hace cuando se une de modo covalente a una proteína acarreadora, para estimular así respuestas de anticuerpos.

Existen otras condiciones que favorecen la inmunogenicidad de un inmunógeno y que son independientes de éste, como la edad en la que se administra, la dosis y la vía de administración. En general, un inmunógeno sólo induce una respuesta inmunológica si se estimula de modo simultáneo la respuesta inmunológica innata, lo cual se logra con el empleo artificial de adyuvantes.

Estos conocimientos acerca de las propiedades de los inmunógenos han sido empleados en el desarrollo de vacunas.

Lecturas sugeridas

http://www2.hawaii.edu/~johnb/micro/micro161/antigens_and_immunogens/Antigens_and_Immunogens.html

Paul WE. *Fundamental immunology*. 7a ed. Filadelfia: LWW; 2013.

Abbas AK, Andrew HH y Lichtman. *Inmunología básica: funciones y trastornos del sistema inmunitario*. 4a ed. Filadelfia: Elsevier; 2012.

Peakman M y Vergani D. *Inmunología básica y clínica*. 2a ed. Edimburgo; Elsevier: 2009.

Parham, P. *The immune system*, 4a ed. Nueva York: Garland Science; 2014.

booksmedicos.org

Capítulo 9

Anticuerpos

Isabel Wong Baeza • Jeanet Serafín López

Introducción

Contenido del capítulo

Introducción
Estructura química de las inmunoglobulinas
Dominios de inmunoglobulina
Clases de anticuerpos
Actividad biológica de las inmunoglobulinas
Efecto de la glicosilación en la actividad biológica de las inmunoglobulinas
Inmunoglobulinas séricas
Anticuerpos monoclonales en la investigación, la clínica y la industria
Lecturas sugeridas

Los anticuerpos son parte esencial de la respuesta inmunológica de los vertebrados. También se les llama inmunoglobulinas debido a que migran en la fracción gamma de los componentes del suero. Son producidos en las células plasmáticas y están presentes en el suero y en las secreciones corporales. Los anticuerpos brindan protección específica contra los microorganismos con los que un individuo ha estado en contacto a lo largo de su vida de forma natural o artificial. La especificidad de un anticuerpo se refiere a su capacidad para unirse a un epítopo particular y no a otros epítopos, y depende de la estructura molecular del sitio de unión al antígeno (paratopo). Las funciones biológicas de los anticuerpos son: bloqueo, neutralización, opsonización, fijación de complemento y ADCC (del inglés *Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytoxicity* o citotoxidad celular mediada por anticuerpos). En algunos individuos susceptibles los anticuerpos participan en la patogénesis de varias enfermedades autoinmunes.

Se han descrito diferentes formas de inmunización mediante las cuales un individuo genera u obtiene anticuerpos. La inmunidad activa natural es aquella que se obtiene por la interacción casual con un inmunógeno o microorganismo, en tanto que la inmunidad activa artificial se induce como resultado de la vacunación. En ambos casos se generan anticuerpos neutralizantes o bloqueadores que protegen al individuo de una reinfección durante el resto de su vida.

La inmunidad pasiva natural y la artificial consisten en transferir anticuerpos generados en un individuo diferente al receptor. Un ejemplo del primer caso es la transferencia de anticuerpos que realizan las madres a los hijos durante la lactancia; y del segundo caso la administración de sueros hiperinmunes, como los sueros antiveneno. En los dos casos no se genera memoria inmunológica.

Estructura química de las inmunoglobulinas

Rodney Porter (1917–1985) y Gerald Edelman (1929–2014) realizaron experimentos de degradación enzimática que permitieron determinar por

booksmedicos.org

primera vez la estructura general de los anticuerpos. Ellos observaron que la digestión de una inmunoglobulina con un peso molecular de ~150 kDa con la enzima papaína produce dos fragmentos idénticos y un tercer fragmento diferente. Los fragmentos idénticos se llaman Fab (del inglés *Fragment antigen-binding* o fracción que se une al antígeno) con un peso molecular de ~50 kDa y cada uno de ellos tiene un sitio de unión al antígeno; el tercer fragmento se denomina Fc (del inglés *Fragment crystallizable* o fracción cristalizable) con un peso molecular de ~50 kDa, que cristaliza si se almacena en frío y es responsable de las actividades biológicas de opsonización, fijación del complemento y ADCC del anticuerpo. La enzima pepsina digiere el fragmento Fc y genera un solo fragmento de peso molecular de ~100 kDa que retiene los dos sitios de unión al antígeno y se conoce como $F(ab')_2$ (Figura 9-1).

Como resultado de esos experimentos, ahora sabemos que un anticuerpo es una glicoproteína formada por monómeros de cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas denominadas H (del inglés *Heavy* o pesado), con un peso molecular de ~50 kDa cada una, y dos cadenas ligeras denominadas L (del inglés *Light* o ligero), con un peso molecular de ~25 kDa cada una.

Las cadenas H de un anticuerpo son idénticas entre sí, lo mismo que las cadenas L. Cada cadena L está unida a una cadena H por medio de un enlace disulfuro (heterodímero H–L) y las dos cadenas H están unidas entre sí por este mismo tipo de enlace. El número y la posición de estos enlaces dependen de la clase y la subclase del anticuerpo; los anticuerpos monoméricos tienen dos sitios de unión al antígeno, por lo que son divalentes. Algunas clases de anticuerpos contienen una región de bisagra rica en residuos de prolina que les proporciona flexibilidad.

Dominios de inmunoglobulina

Tanto la cadena H como la L están formadas por dominios de inmunoglobulinas. Cada dominio de

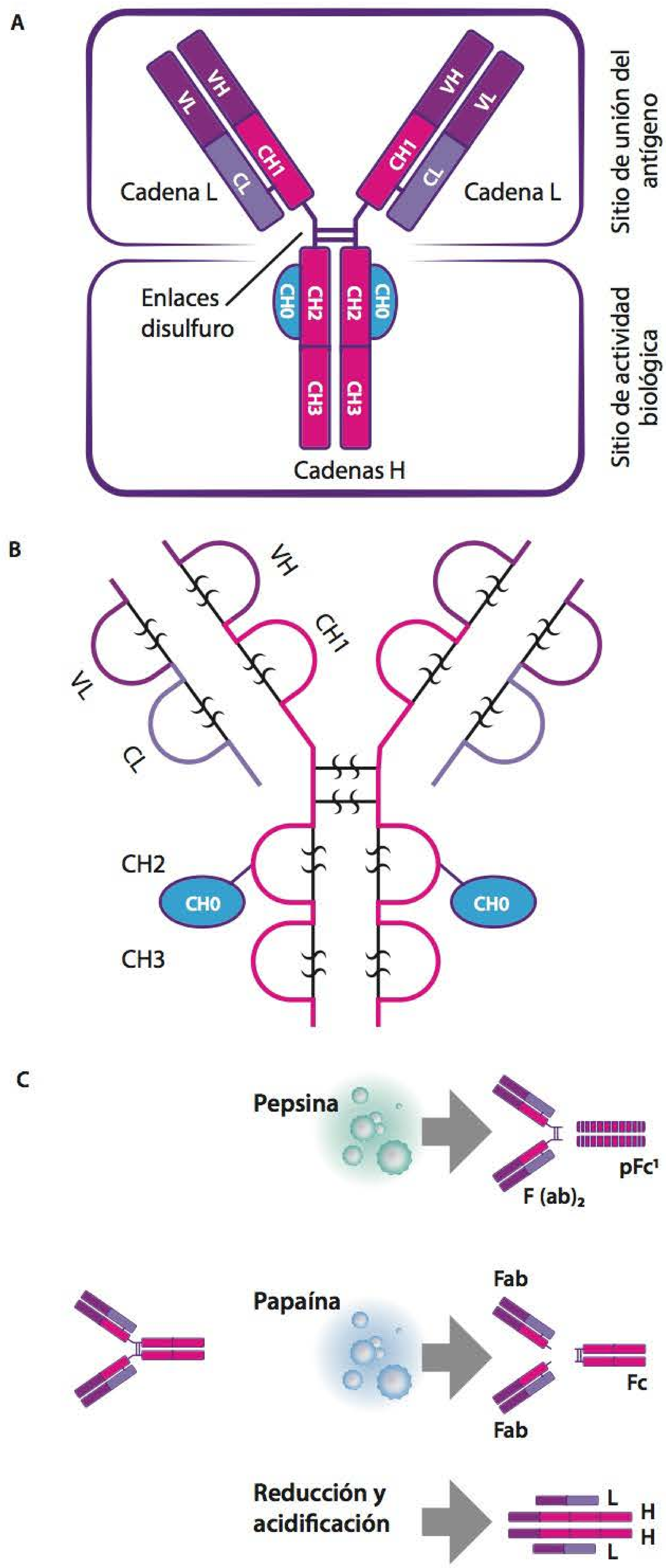


Figura 9-1. Estructura química de las inmunoglobulinas
A. Un anticuerpo está formado por dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) que están unidas por enlaces disulfuro. Cada cadena contiene una región variable (V_H y V_L) y una región constante (C_H y C_L). Los residuos de carbohidratos se encuentran unidos al dominio C_{H2}. **B**. Los dominios de inmunoglobulina están formados por alrededor de 110 aminoácidos y tienen un enlace disulfuro intracadena que forma un asa; los dominios amino terminal corresponden a las regiones V de ambas cadenas. **C**. El tratamiento de los anticuerpos con pepsina genera un fragmento $F(ab')_2$ y varios fragmentos pequeños provenientes de la fracción Fc, mientras el tratamiento con papaína divide a la molécula en dos fragmentos Fab y un fragmento Fc. Si el anticuerpo se somete a una reducción con 2-mercaptoetanol en condiciones ácidas, se produce la separación de todas las cadenas (2_H y 2_L).

booksmedicos.org

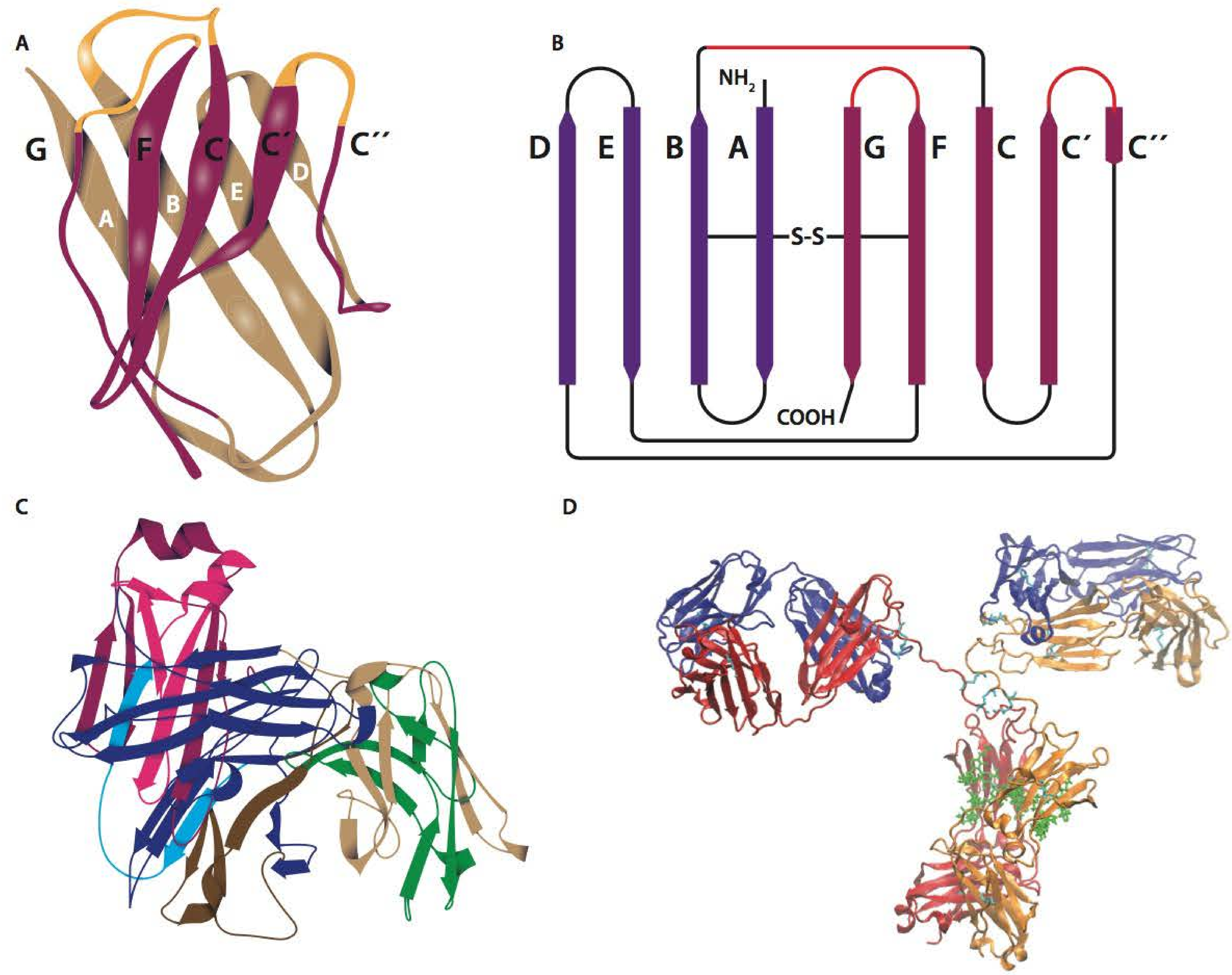


Figura 9-2. El dominio de inmunoglobulina
A. Estructura de listones de un dominio de inmunoglobulina humano. **B**. Esquema del dominio de inmunoglobulina representado en A. **C**. Estructura de listones de un anticuerpo monoclonal humano (Protein Data Bank 4GXU). **D.** Estructura de cristal por difracción de rayos X de una inmunoglobulina gamma monoclonal IgG-2A (PDB ID 1IGT). Las inmunoglobulinas tiene una conformación global en forma de "Y" donde cada brazo (regiones Fab) contienen un sitio de unión al antígeno formado por las cadenas ligeras L (azul obscuro) y los dominios del extremo N-terminal de las cadenas pesadas H (anaranjado y rojo). La base de la "Y" (región Fc) está formada por el extremo C-terminal de ambas cadenas pesadas H. Las IgG son glicoproteínas y la región de unión de glicosidos (color verde) está en los dominios de las cadenas pesadas H previas a la separación entre los Fab y el Fc . Las IgG poseen una región que les confiere libertad de movilidad a los dominios de la región Fab, esta región está entre los Fab y los Fc y se puede observan en la figura unas asas largas unidas mediante interacción covalente de cisteínas formando cistinas (puentes disulfuro en color cyan) que le confiere a estas asas control sobre la movilidad de los dominios Fab. (PDB ID. 1IGT)

inmunoglobulina contiene aproximadamente 110 residuos de aminoácidos y está dispuesto de forma compacta por cadenas beta plegadas antiparalelas, distribuidas en dos planos unidos entre sí por un enlace disulfuro (Figura 9-2).

Desde el punto de vista evolutivo los dominios de inmunoglobulina se han conservado y son muy versátiles, ya que son la unidad estructural de múltiples ligandos, moléculas de adhesión, receptores y proteínas del sistema nervioso. Se estima que aproximadamente una tercera parte del total de las proteínas de la membrana de los leucocitos humanos contiene dominios de inmunoglobulina.

Regiones variables

Si se comparan las secuencias de aminoácidos de diversos anticuerpos, se observa que los residuos de aminoácidos que conforman el dominio en el extremo amino terminal de las cadenas H y L varían de manera considerable; tal variación está dada por el compromiso de reconocimiento antigénico denominado idiotipo. La hipervariación en sitios específicos de las cadenas H y L ocasiona la diversidad de los anticuerpos; es decir, la existencia en cada individuo de gran cantidad de anticuerpos con sitios de unión al antígeno estructuralmente distintos (se estima que el reper-

booksmedicos.org

torio preinmune humano consta de 10^{12} anticuerpos distintos, antes de la eliminación de las clonas de linfocitos B autorreactivos). Tales regiones se conocen como dominios o regiones variables V_H y V_L, dentro de las cuales se han identificado tres regiones hipervariables o CDR (del inglés *Complementarity Determining Regions* o regiones determinantes de complementariedad) designadas CDR1, CDR2 y CDR3. En éstas se concentran las diferencias entre los residuos de aminoácidos que conforman las regiones hipervariables; en su conjunto seis CDR (tres de la región V_H y tres de la región V_L) interactúan de manera simultánea en el reconocimiento antigénico para conformar el paratopo.

Regiones constantes

Las secuencias de aminoácidos que conforman el resto de los dominios de inmunoglobulina tienen poca variabilidad, por lo que se conocen como dominios o regiones constantes C_H y C_L (véase Figura 9-1B). Las cadenas L están formadas por un par de dominios de inmunoglobulina, uno de éstos es constante, contiene el carboxilo terminal y permite distinguir entre las cadenas kappa (κ) y lambda (λ). Un anticuerpo tiene cadenas L κ o λ y la presencia de una u otra no afecta la actividad biológica del anticuerpo. Las cadenas H están formadas por cuatro o cinco dominios de inmunoglobulina, y tres o cuatro de ellos son constantes. Las cadenas H se dividen en cinco clases: mu (μ), delta (δ), gamma (γ), épsilon (ε) y alfa (α); estas clases corresponden respectivamente a los anticuerpos IgM, IgD, IgG, IgE e IgA.

Además, pequeñas diferencias en la secuencia de aminoácidos de las cadenas α y γ generaron una clasificación adicional en subclases. En el ser humano hay dos subclases de IgA: IgA1 e IgA2, y cuatro subclases de IgG: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En su conjunto, las diferentes clases y subclases de inmunoglobulinas dentro de una especie se conocen como isotipo, de tal manera que se diferencian no sólo por su secuencia de aminoácidos sino también por su diferente comportamiento como antígenos. Esto implica que si un anticuerpo de una especie es inoculado en otra, los epítopos de la región constante son reconocidos como no propios e inducen la producción de anticuerpos.

En todas las clases y subclases de anticuerpos existen pequeñas variaciones en la secuencia de las cadenas H y L que puede tener cada individuo de una especie y que son codificados por diferentes alelos que se denominan alotipo.

Clases de anticuerpos

En el suero y en las secreciones corporales los anticuerpos siempre forman mezclas heterogéneas, sin embargo sus diferencias en tamaño y peso han permitido identificar las distintas clases de inmunoglobulinas; todos los anticuerpos monoméricos están formados por dos cadenas H y dos cadenas L, unidas entre sí por enlaces disulfuro. Si un anticuerpo se somete a una reducción con 2-mercaptoetanol, las cadenas se mantienen unidas por enlaces no covalentes, pero si la reducción ocurre en condiciones de acidez, las cadenas se separan (véase Figura 9-1C).

Los anticuerpos IgG, IgD e IgE sólo se presentan como monómeros, mientras que los anticuerpos IgM secretados tienen una estructura pentamérica; es decir, la estructura está formada por cinco monómeros. Cada pentámero tiene un polipéptido unido al fragmento Fc de dos cadenas H, que se conoce como cadena J (del inglés *join* o unión). Una IgM pentamérica tiene 10 sitios idénticos de unión al antígeno (paratopos), aunque por lo general el impedimento estérico sólo permite que una IgM interactúe simultáneamente con cinco o menos moléculas del antígeno. Los 10 sitios de unión al antígeno sólo pueden ser ocupados de modo simultáneo cuando una IgM interactúa con moléculas pequeñas, como los haptenos.

Los anticuerpos IgA secretados pueden encontrarse como monómeros o como polímeros (dímeros, trímeros o tetrámeros); la IgA polimérica también se une a la cadena J y a otro péptido llamado componente secretor. Aunque los anticuerpos IgM e IgA secretados se presentan como polímeros, en la superficie de los linfocitos B se presentan como monómeros con dominios transmembranales y actúan como BCR (del inglés *B Cell Receptor* o receptor de células B).

Las cadenas H de los anticuerpos IgA, IgG e IgD tienen tres dominios constantes y una región de bisagra que, como ya se mencionó, proporciona cierta flexibilidad al anticuerpo, pues los fragmentos Fab pueden formar varios ángulos al unirse al antígeno. Las cadenas H de los anticuerpos IgE e IgM tienen un dominio constante adicional pero no tienen región de bisagra; sin embargo, las micrografías electrónicas indican que aun así estos anticuerpos tienen cierta flexibilidad (Figura 9-3).

booksmedicos.org

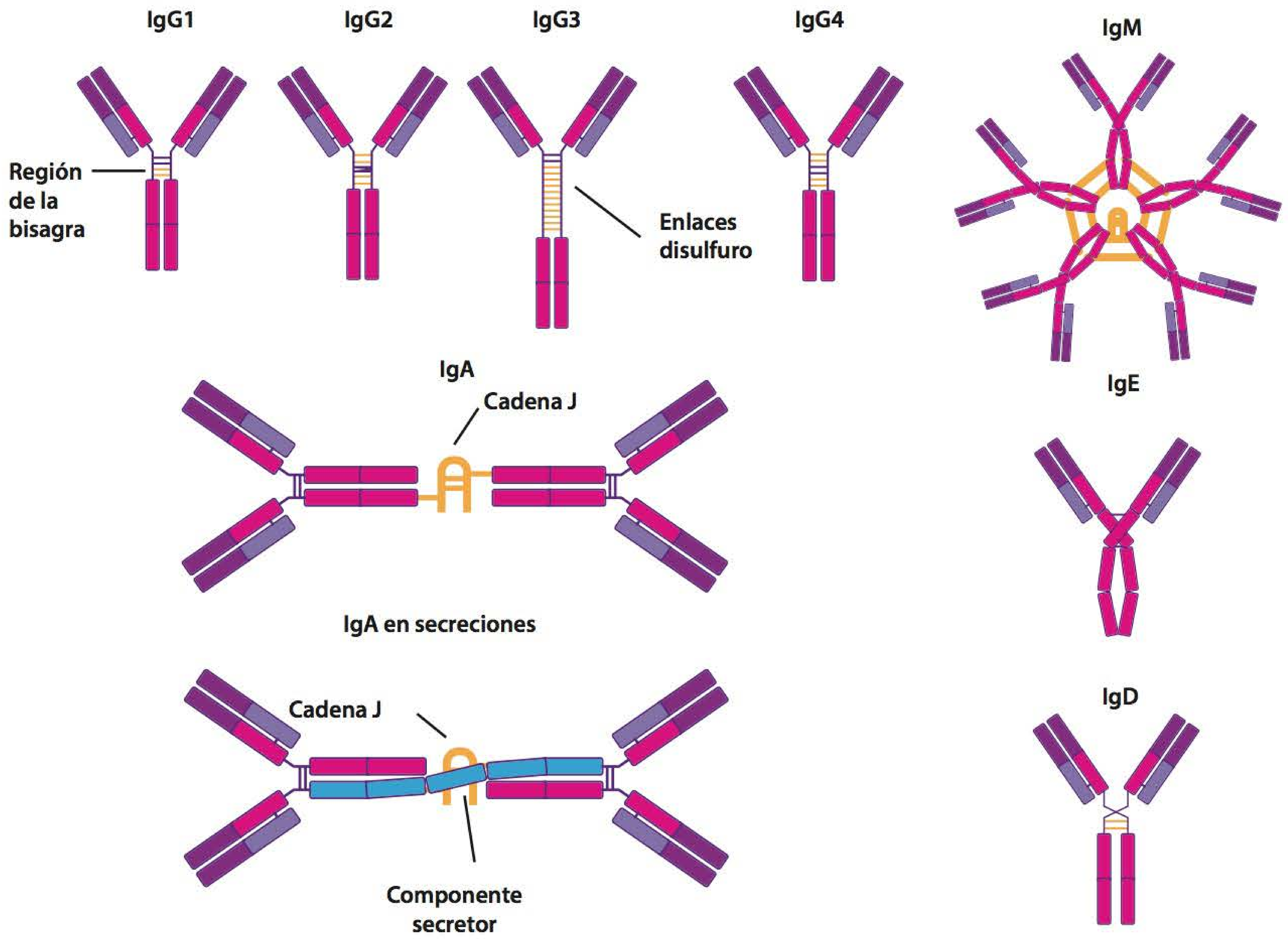


Figura 9-3. Estructuras de las cinco clases de inmunoglobulinas
Se muestran los diferentes dominios que forman las cadenas pesadas (H) en rosa y las cadenas ligeras (L) en violeta; sólo algunas inmunoglobulinas contienen la región de bisagra (IgG, IgA e IgD). Las subclases de IgG difieren en la disposición y el número de los enlaces disulfuro (líneas amarillas y moradas) que unen a las cadenas H. La IgM es una molécula pentamérica (en suero), y los monómeros están unidos por la cadena J. Tanto la IgM como la IgE tienen un dominio constante más que las otras inmunoglobulinas. La IgA puede presentarse en forma polimérica y sus monómeros están unidos por la cadena J; si la IgA proviene de las secreciones de las mucosas, los monómeros también están enlazados por el componente secretor (en color azul).

Actividad biológica de las inmunoglobulinas

Las cadenas H determinan la actividad biológica de los anticuerpos. Las características biológicas de los diferentes anticuerpos se resumen en la Tabla 9-1.

IgD

La IgD constituye aproximadamente 0.2% de las inmunoglobulinas séricas. Se puede detectar junto con la IgM monomérica, en la superficie de los linfocitos B naive. Hasta hace pocos años no se conocía alguna función efectora de esta clase de anticuerpos, pero en la actualidad se sabe que la IgD circulante se une a proteínas de microorganismos patógenos como *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*, lo que sugiere que dicha inmunoglobulina quizá tiene una función protectora por medio de la neutralización. Además, el número de linfocitos B productores de IgD se incrementa durante estas infecciones. Otros estudios señalan que la IgD induce la infiltración de neutrófilos y basófilos, y que se puede unir a la superficie de los basófilos a través de un receptor aún no identificado. El entrecruzamiento de IgD en la superficie de los basófilos induce la liberación del péptido antimicrobiano LL-37 y de BAFF (del inglés *B-Cell Activa-*

booksmedicos.org

Tabla 9-1. Características y actividades biológicas de las inmunoglobulinas humanas (clases y subclases)

	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA*	IgE
Cadenas pesadas	μ	δ	γ^1	γ^2	γ^3	γ^4	α	ε
Cadenas ligeras	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ
Peso molecular (Da)	900 000 (pentámero)	150 000	150 000	150 000	150 000	150 000	150 000 (monómero), 600 000 (polímero)	150 000
Polimerización (en suero)	Pentámero	Monómero	Monómero	Monómero	Monómero	Monómero	Monómero y dímero	Monómero
Presencia de cadena J	Sí	No	No	No	No	No	Sí (dímero)	No
Presencia de componente secretor	No	No	No	No	No	No	Sí (dímero)	No
Valencia	5	2	2	2	2	2	2-4	2
Vida media (días)	5	3	23	23	8	23	6	2.5
Fijación de complemento	+++	-	++	+	+++	-	+	-
Neutralización	+	++	++	++	++	++	++	-
Opsonización	+	-	+++	-	++	+	+	-
Sensibilización de células cebadas	-	-	+	-	+	-	-	+++
Sensibilización para muerte por células NK	-	-	++	-	++	-	-	-
Transporte a través de placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Transporte a través de epitelio	+	-	-	-	-	-	+++ (dímero)	-
Difusión hacia sitios extravasculares	+/-	-	+++	+++	+++	+++	-	-

Las actividades biológicas se representan desde – (ausencia) hasta +++ (actividad más alta).
*La IgA tiene dos subclases; la columna se refiere a ambas, ya que no hay diferencia en cuanto a su actividad biológica.

ting Factor o factor activador de las células B), una citocina homeostática de linfocitos B.

IgM

La IgM representa de 5 a 10% de las inmunoglobulinas séricas; se encuentra de manera monomérica en la superficie de los linfocitos B naive, asociada con CD79. Además, la IgM es la primera inmunoglobulina que se produce durante una respuesta humoral y, aunque tiene baja afinidad por su antígeno, presenta una alta avidez, ya que puede unirse en forma simultánea a diferentes epítopos en el antígeno debido a su forma pentamérica. (Cabe aclarar que la afinidad se refiere a la intensidad de la interacción entre un paratopo y un epítopo, mientras que la avidez alude a la intensidad de la interacción entre el anticuerpo y el antígeno; la avidez depende de la afinidad, de la valencia del anticuerpo y del número y la distribución de los epítopos en el antígeno). Es eficiente para la aglutinación y la neutralización de microorganismos y toxinas. Debido a su elevado peso molecular, difunde de modo ineficiente, por lo que se encuentra en bajas concentraciones en el líquido extracelular.

IgG

Las IgG son las inmunoglobulinas más abundantes en el suero (75 a 80%) y se producen durante la respuesta secundaria contra un antígeno. Los anticuerpos IgG difunden con facilidad, por lo que también son abundantes en el líquido extracelular, y son muy eficientes en la neutralización de toxinas, virus y bacterias. Además, los anticuerpos IgG fijan complemento: la subclase IgG3 es la más eficiente, seguida de IgG1 e IgG2; la subclase IgG4 carece de esta propiedad. Las células fagocíticas tienen receptores que reconocen la fracción Fc de los anticuerpos IgG; estos receptores permiten que los anticuerpos IgG funcionen como opsoninas. El receptor FcγRI (CD64) une IgG1 e IgG3 con alta afinidad, y el receptor FcγRIIA (CD32) une todas las subclases de IgG con baja afinidad; estos receptores se encuentran en la superficie de macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, y promueven la fagocitosis de inmunocomplejos o de microorganismos recubiertos de anticuerpos con lo que favorecen el incremento de una respuesta inmunológica contra los mismos. Las células NK expresan el receptor FcγRIII (CD16), el cual se une a los anticuerpos IgG que recubren a una célula blanco y promueven su destrucción mediante ADCC. Los linfocitos B y las células dendríticas expresan el receptor FcγRIIB (CD32) que se une a los anticuerpos IgG con baja afinidad y regula negativamente sus funciones. La ausencia de FcγRIIB causa un aumento significativo en la respuesta de anticuerpos a antígenos solubles y se ha asociado con la aparición de padecimientos autoinmunes. Los anticuerpos IgG son los únicos que atraviesan la placenta; tal proceso está mediado por el receptor FcRn, que transporta a los anticuerpos IgG a través de las células epiteliales polarizadas de la placenta (transcitosis) y los libera en la circulación fetal. El receptor FcRn transporta a los anticuerpos IgG a través de otros epitelios polarizados, como los intestinales, pulmonares y genitourinarios, y el transporte es bidireccional, de manera que las inmunoglobulinas son transportadas hacia el lumen intestinal y los espacios alveolares de los pulmones, mientras que los inmunocomplejos son transportados hacia los tejidos.

IgA

Los anticuerpos IgA representan de 10 a 15% de las inmunoglobulinas séricas, pero son los más abundantes en las secreciones corporales como la saliva, las lágrimas, la leche materna y el moco de las vías bronquiales, genitourinarias y digestivas. La IgA sérica se presenta por lo general como monómero, mientras que en las secreciones la IgA se presenta como dímero o tetrámero. Las células plasmáticas productoras de IgA se encuentran en la lámina propia situada debajo de la membrana basal del epitelio, por lo que la IgA tiene que ser transportada hacia el lumen intestinal o bronquiolar; dicho transporte es mediado por el receptor de inmunoglobulinas poliméricas (poliIg) que se expresa en la superficie basolateral de las células epiteliales. La IgA se internaliza en estas células acompañada de dicho receptor y, cuando llega a la superficie externa, se libera unida a un pequeño fragmento del receptor poliIg, que es el componente secretor.

Los anticuerpos IgA que se encuentran en las secreciones corporales son esenciales para mantener un equilibrio con la microbiota comensal, neutralizan a las toxinas y previenen la infección por medio de la exclusión de los microorganismos. Este mecanismo consiste en la formación de una capa de hidratación alrededor de los microorganismos recubiertos con IgA que es repelida por las mucinas hidrofóbicas en la superficie de las mucosas, lo que inhibe la adherencia de estos microorganismos.

La IgA es ineficiente para la fijación de complemento y para la opsonización, lo cual resulta muy

booksmedicos.org

conveniente en las mucosas, pues se evita el desarrollo de una respuesta inflamatoria exagerada a la microbiota comensal. Además, los anticuerpos IgA se encuentran en la leche materna y brindan protección a los recién nacidos amamantados contra los microorganismos a los que se exponen al nacer.

El receptor FcαRI (CD89) se encuentra en neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas y células de Kupffer y se une a todas las isoformas de IgA con baja afinidad. Las funciones biológicas activadas por este receptor incluyen la fagocitosis de bacterias y levaduras opsonizadas con IgA, así como la ADCC. Recientemente, se han descrito otras moléculas que funcionan como receptores de IgA: el receptor de asialoglicoproteínas (ASGP-R) se expresa en los hepatocitos y tal vez participa en la eliminación de los anticuerpos IgA de la circulación sanguínea; el receptor de transferrina (CD71) se une de manera selectiva a IgA1 y quizá participa en la unión de estos anticuerpos a los linfocitos T.

IgE

La concentración sérica de los anticuerpos IgE es mucho menor que la de las otras clases de anticuerpos, cerca de 0.005%. Se conocen tres receptores para IgE: el receptor de alta afinidad FcεRI, el receptor de baja afinidad FcεRII (CD23) y la galectina 3. El FcεRI se encuentra en células cebadas y basófilos, así como en monocitos, eosinófilos, plaquetas y células de músculo liso. Los anticuerpos IgE y las células cebadas abundan en las mucosas, por lo que estos anticuerpos constituyen una primera línea de defensa contra los microorganismos patógenos. El receptor FcεRI también se encuentra sobre las células de Langerhans y las células dendríticas interdigitantes de los epitelios; cuando los anticuerpos IgE se unen a estos receptores, permiten que los antígenos sean internalizados y transportados a los ganglios linfáticos para inducir la respuesta inmune correspondiente. Las infecciones por helmintos están relacionadas con eosinofilia y con concentraciones incrementadas de IgE, y las células cebadas y los eosinófilos participan en la respuesta inmune contra los helmintos.

Sin embargo, en la población susceptible los anticuerpos de clase IgE están involucrados en los procesos alérgicos (hipersensibilidad inmediata) que ocurren en la piel (dermatitis atópica, eczema), la nariz (rinitis), las vías respiratorias altas (asma) y el tracto gastrointestinal (alergias a alimentos). Cuando los anticuerpos IgE que están en la superficie de las células cebadas (unidos a los receptores FcεRI) reconocen a un alérgeno activan vías de señalización que llevan a la degranulación de estas células y a la liberación de los mediadores inflamatorios que dan origen a las manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas.

Efecto de la glicosilación en la actividad biológica de las inmunoglobulinas

Como ya se mencionó, los anticuerpos son glicoproteínas; el patrón de glicosilación depende de la clase y subclase de un anticuerpo, aunque también se observa variación en el patrón de glicosilación entre anticuerpos de la misma subclase. La glicosilación es esencial para mantener la estabilidad de los anticuerpos, y también para su unión con los receptores Fc: en ausencia de glicosilación, la unión de un anticuerpo con su receptor Fc disminuye considerablemente. Por lo tanto, la glicosilación es necesaria para que las inmunoglobulinas tengan actividad biológica. El patrón de glicosilación de los anticuerpos se modifica en pacientes con enfermedades autoinmunes (como la artritis reumatoide).

Inmunoglobulinas séricas

Mecanismos que regulan las concentraciones séricas de las inmunoglobulinas

Al momento del nacimiento, el producto presenta anticuerpos de clase IgA e IgM en el suero y, además, presenta concentraciones elevadas de anticuerpos IgG, debido a la transferencia de anticuerpos maternos mediante la placenta. Los anticuerpos maternos decaen entre los 4 y 6 meses posteriores al nacimiento. Los títulos de anticuerpos de todas las clases aumentan de manera gradual durante la niñez y la adolescencia, hasta alcanzar concentraciones que permanecen estables durante toda la vida adulta. Los anticuerpos, como todas las proteínas del organismo, se degradan a tasas constantes, que dependen de la clase del anticuerpo y no de su especificidad. Los anticuerpos IgG tienen la vida media más larga (21 a 24 días en suero): el receptor FcRn se une a las IgG que han sido endocitadas por células epiteliales, monocitos y macrófagos y las transporta

booksmedicos.org

hacia la superficie celular. De esta manera, dichas IgG no son degradadas por las enzimas lisosomales sino que regresan al plasma, lo que explica su abundancia en la sangre: alrededor de 75 a 80% de las inmunoglobulinas séricas son IgG, comparadas con 10 a 15% de IgA y 5 a 10% de IgM. Los anticuerpos son sintetizados a una tasa constante por las células plasmáticas. Por lo tanto, la concentración sérica de los anticuerpos depende directamente del número de células plasmáticas que los sintetizan. Los anticuerpos que se sintetizan en mayor cantidad en el organismo son los de clase IgA (66 mg/kg/día, comparado con 34 mg/kg/día de IgG y 7.9 mg/kg/día de IgM).

Las células plasmáticas se generan durante una respuesta inmune a partir de los linfocitos B. Los linfocitos B se dividen en dos tipos, B1 y B2. Las células plasmáticas que derivan de los linfocitos B1 producen los llamados anticuerpos "naturales". Estos anticuerpos son de las clases IgM, IgA e IgG3, reconocen antígenos microbianos y autoantígenos, y por lo general se unen con baja afinidad a múltiples antígenos; a su vez, estas células plasmáticas son de vida corta. Las células plasmáticas que derivan de los linfocitos B2 producen anticuerpos específicos de alta afinidad y algunas de éstas migran de los ganglios linfáticos y el bazo a nichos especializados en la médula ósea, lo que les permite sobrevivir durante largo tiempo. Además, los linfocitos B de memoria se activan por medio de citocinas y productos microbianos o PAMP (activación policlonal), de un antígeno persistente (en infecciones crónicas), de una nueva exposición al antígeno (en reinfecciones) o en respuesta a otros antígenos (reacción cruzada), y dan lugar a nuevas células plasmáticas que reemplazan a las células plasmáticas senescentes o muertas. Estos dos procesos, la existencia de células plasmáticas de larga vida y la generación de nuevas células plasmáticas a partir de los linfocitos B de memoria, permiten mantener los títulos de anticuerpos en el suero en niveles constantes por tiempos prolongados.

La respuesta de los anticuerpos que se producen como resultado de infecciones naturales, como las producidas por los virus de sarampión, paperas y rubéola, tiene una vida media de más de 50 años. Los anticuerpos que son capaces de neutralizar estos virus y que confieren protección contra la infección presentan una afinidad de 10^{-10} a 10^{-11} M por su antígeno y una concentración sérica > 1 µg/mL, y son de clase IgG. La *memoria serológica* se define como la existencia de estos anticuerpos neutralizantes en el momento de la reexposición al microorganismo patógeno y confiere inmunidad protectora durante toda la vida del individuo. Sin embargo, algunos investigadores sugieren que la principal ventaja evolutiva proporcionada por la memoria serológica no es la prevención de una segunda infección en un individuo, sino la protección de los bebés durante el embarazo y los primeros meses de vida por medio de los anticuerpos IgG transferidos a través de la placenta.

Alteraciones en las concentraciones séricas de las inmunoglobulinas: correlaciones clínicas

Las concentraciones séricas de las inmunoglobulinas humanas se indican en la Tabla 9-2.

La concentración sérica de IgA suele ser mayor en los hombres que en las mujeres; dicha concentración aumenta con el consumo de alcohol, la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico. Varias inmunodeficiencias hereditarias causan la disminución de una o más clases de inmunoglobulinas (hipoinmunoglobulinemia primaria). La inmunodeficiencia combinada grave (SCID, del inglés *Severe Combined Immunodeficiency*) se caracteriza por la ausencia de linfocitos T y B, células NK y anticuerpos; los pacientes presentan infecciones graves recurrentes y usualmente no sobreviven más de dos años si no reciben un tratamiento para reconstituir la respuesta inmunológica. En la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o de Bruton, los pacientes presentan un defecto en la diferenciación de sus linfocitos B debido a una mutación en la tirosina-cinasa de Bruton o Btk, por lo que carecen de linfocitos B maduros y de todas las clases de inmunoglobulinas. El síndrome hiperIgM se caracteriza porque los linfocitos B no pueden realizar cambio de clase por recombinación (CSR, del inglés *Class-Switch Recombination*); los pacientes presentan niveles normales o elevados de IgM, pero niveles bajos o ausentes de IgG e IgA. La inmunodeficiencia común variable (CVID, del inglés *Common Variable Immunodeficiency*) puede estar causada por mutaciones en varios receptores, generalmente activadores de linfocitos T y B, y se manifiesta con niveles normales o bajos de IgM e IgG y niveles bajos o ausentes de IgA. Sin embargo, el síndrome hiperIgE se caracteriza por un aumento en los niveles de IgE causado con frecuencia por mutaciones en el regulador transcripcional STAT3 (del inglés *Signal Transducer And Activator of Transcription 3* o transductor de señales y activador de la transcripción 3).

booksmedicos.org

La hipoinmunoglobulinemia también puede ocurrir como consecuencia de patologías que aumentan la pérdida y/o el catabolismo de las inmunoglobulinas (enfermedades renales, enfermedades intestinales, quemaduras, sepsis), o bien como resultado de condiciones que interfieren con la producción de las inmunoglobulinas (desnutrición, alcoholismo, tratamiento con fármacos inmunosupresores, quimioterapia, infecciones virales como HIV, Epstein-Barr, rubéola o citomegalovirus). En este último caso, la hipoinmunoglobulinemia se describe como adquirida o secundaria.

Algunas enfermedades hepáticas como la hepatitis y la cirrosis hepática, lo mismo que ciertos trastornos renales, causan un aumento en la concentración de todas las inmunoglobulinas séricas, denominada hiperinmunoglobulinemia policlonal. Este fenómeno también se observa durante las infecciones agudas y crónicas. En muchos casos, la presencia de anticuerpos específicos contra un microorganismo se utiliza como auxiliar en el diagnóstico clínico. La estrategia es de particular utilidad cuando se toman dos muestras consecutivas y se demuestra un aumento en la concentración de los anticuerpos específicos; también es útil la determinación de la clase de los anticuerpos (IgM o IgG) para distinguir una infección primaria de una secundaria. Por ejemplo, en el panel de anticuerpos febriles o reacciones febriles, se buscan anticuerpos de clase IgM e IgG contra *Rickettsia*, los antígenos H y O de *Salmonella typhi* y *Brucella*, los agentes causales más frecuentes de la "fiebre de origen indeterminado"; un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos en dos muestreos consecutivos sugiere fuertemente la presencia de una infección activa. Asimismo, la detección de títulos altos de anticuerpos antiestreptolisina O y antidesoxirribonucleasa B es indicativa de una infección reciente con *Streptococcus pyogenes* en pacientes con fiebre reumática y glomerulonefritis posestreptocócica.

Varios tipos de cáncer, incluyendo los linfomas de linfocitos T y B, causan hiperinmunoglobulinemia policlonal. Sin embargo, cuando las células cancerosas derivan de las células plasmáticas o sus precursores, se observa una hiperinmunoglobulinemia monoclonal. La macroglobulinemia de Waldenström se caracteriza por la presencia de IgM monoclonal en el suero y por la presencia de un infiltrado de células cancerosas en la médula ósea. El mieloma múltiple se caracteriza por la presencia de anticuerpos monoclonales de clase IgG o IgA en el suero (> 3000 mg/dL), por la presencia de cadenas ligeras libres en el suero y en la orina, y por la presencia de un infiltrado de células plasmáticas en la médula ósea (> 90% son neoplásicas).

Las enfermedades autoinmunes pueden ocasionar un incremento en una clase de inmunoglobulina como consecuencia de la activación crónica de los linfocitos B autorreactivos y su diferenciación a células plasmáticas. Los autoanticuerpos contribuyen a la patogénesis de las enfermedades autoinmunes directamente por medio de los mecanismos efectores clásicos, o indirectamente por la formación de complejos inmunes con los autoantígenos, que se depositan en los tejidos. En muchos casos, las concentraciones de autoanticuerpos en suero correlacionan con la actividad clínica de la enfermedad. Por ejemplo, en los pacientes con artritis reumatoide, la concentración sérica de anticuerpos IgM dirigidos contra la porción Fc de los anticuerpos IgG, conocidos como factor reumatoide, disminuye cuando los pacientes responden de modo favorable al tratamiento con Rituximab. Hace poco se describió una enfermedad asociada a IgG4 también conocida como pancreatitis autoinmune, que se caracteriza por la presencia de lesiones con un infiltrado linfoplasmático rico en células plasmáticas $IgG4^{+}$, fibrosis y flebitis; 60% de los pacientes con esta enfermedad también presentan un aumento en la concentración sérica de IgG4. Otras patologías que causan alteraciones en los niveles séricos de las distintas clases de anticuerpos se enlistan en la Tabla 9-2.

Anticuerpos monoclonales en la investigación, la clínica y la industria

En 1984, Georges J.F. Köhler (1946-1995) y César Milstein (1927-2002) recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina por "el descubrimiento del principio para la producción de anticuerpos monoclonales". La técnica de hibridomas representa uno de los avances más importantes en el área biomédica: por primera vez fue posible producir cantidades prácticamente ilimitadas de un anticuerpo con una especificidad definida. Esta tecnología permitió estudiar en detalle la estructura molecular de los anticuerpos y obtener imágenes precisas de la interacción de los CDR con diversos antígenos. Sin embargo, el principal impacto científico de esta tecnología ocurrió por otra vía: los anticuerpos monoclonales se volvieron con rapidez los reactivos de elección para purificar un antígeno a partir de mezclas complejas

booksmedicos.org

Tabla 9-2. Concentraciones séricas de las inmunoglobulinas y su interpretación clínica

Prueba	Método	Valores de referencia	Alteración clínica asociada
IgG sérica	Nefelometría	0-5 meses: 100-334 mg/dL 10-13 años: 503-1917 mg/dL > 18 años: 767-1590 mg/dL	Aumento: mieloma múltiple, amiloidosis primaria sistémica Disminución: inmunodeficiencia primaria o secundaria
IgM sérica	Nefelometría	0-5 meses: 26-122 mg/dL 10-13 años: 41-255 mg/dL > 18 años: 37-286 mg/dL	Aumento: macroglobulinemia, amiloidosis primaria sistémica Disminución: inmunodeficiencia primaria o secundaria
IgA sérica	Nefelometría	0-5 meses: 7-37 mg/dL 10-13 años: 42-295 mg/dL > 18 años: 61-356 mg/dL	Aumento: mieloma múltiple, amiloidosis primaria sistémica Disminución: inmunodeficiencia primaria o secundaria
IgE sérica	ELISA	0-6 semanas: < 2.3 kU/l 10 años: < 85 kU/l > 18 años: < 41 kU/l	Aumento: alergia, parasitosis, aspergilosis broncopulmonar, síndrome hiperIgE
Cadenas ligeras libres	Nefelometría	En suero: Cadenas κ: 0.33-1.94 mg/dL Cadenas λ: 0.57-2.63 mg/dL Radio κ/λ: 0.26-1.65 En orina (proteína de Bence Jones): Cadena κ: < 0.9 mg/dL Cadena λ: < 0.7 mg/dL Radio κ/λ: 0.7-6.2	Aumento de ambas (κ y λ): hiperinmunoglobulinemia policlonal, disfunción renal Aumento de un tipo (κ o λ): mieloma múltiple, mieloma múltiple de cadenas ligeras, mieloma múltiple no secretor, amiloidosis primaria sistémica, macroglobulinemia de Waldenström

Las concentraciones séricas de las inmunoglobulinas que se indican en esta tabla son las reportadas para la población americana (http://www.mayomedicallaboratories.com). Las concentraciones para la población adulta española son: IgG, 705-1745 mg/dL; IgM, 46-386 mg/dL; IgA, 87-576 mg/dL (Clinical and Experimental Immunology. 2008; 151(1):42-50); las concentraciones consenso para la población adulta (aceptadas por diversas asociaciones profesionales y compañías que producen reactivos para diagnóstico) son: IgG, 700-1600 mg/dL; IgM, 40-230 mg/dL; IgA, 70-400 mg/dL (European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry. 1996; 34(6):517-20).

de moléculas (cromatografía de afinidad), para localizar antígenos en cortes histológicos (inmunohistoquímica) y en células (citometría de flujo), y para cuantificar antígenos en suero, orina y otros fluidos biológicos con fines de investigación y diagnósticos (ELISA). Además, desde que se publicó el primer trabajo de Köhler y Milstein se apreció el gran potencial terapéutico de los anticuerpos monoclonales: como la "bala mágica" que imaginaba Paul Ehrlich, dichos anticuerpos podrían neutralizar de manera específica una molécula en el paciente, sin producir efectos colaterales.

Milstein estaba interesado en la estructura de los anticuerpos y en los mecanismos genéticos que controlan su síntesis. Su laboratorio contaba con líneas celulares de linfocitos B transformados (mielomas) que producían anticuerpos en las cantidades necesarias para su caracterización química. En un experimento para analizar el mecanismo de la exclusión alélica, Cotton y Milstein fusionaron células de mieloma de rata y de ratón, y encontraron que el híbrido sintetiza las inmunoglobulinas de ambas especies, así como inmunoglobulinas híbridas. Sin embargo, las células de mieloma producen anticuerpos de especificidad no determinada. Köhler ingresó al laboratorio de Milstein en 1973, y el proyecto de su estancia posdoctoral consistió en fusionar linfocitos B que producían anticuerpos contra un antígeno específico, con células de mieloma, para formar un híbrido que pudiera mantenerse de modo indefinido en cultivo. Köhler inmunizó un ratón con eritrocitos de carnero, recuperó las células del bazo ricas en linfocitos B activados y las fusionó con células de mieloma por medio del vi-

booksmedicos.org

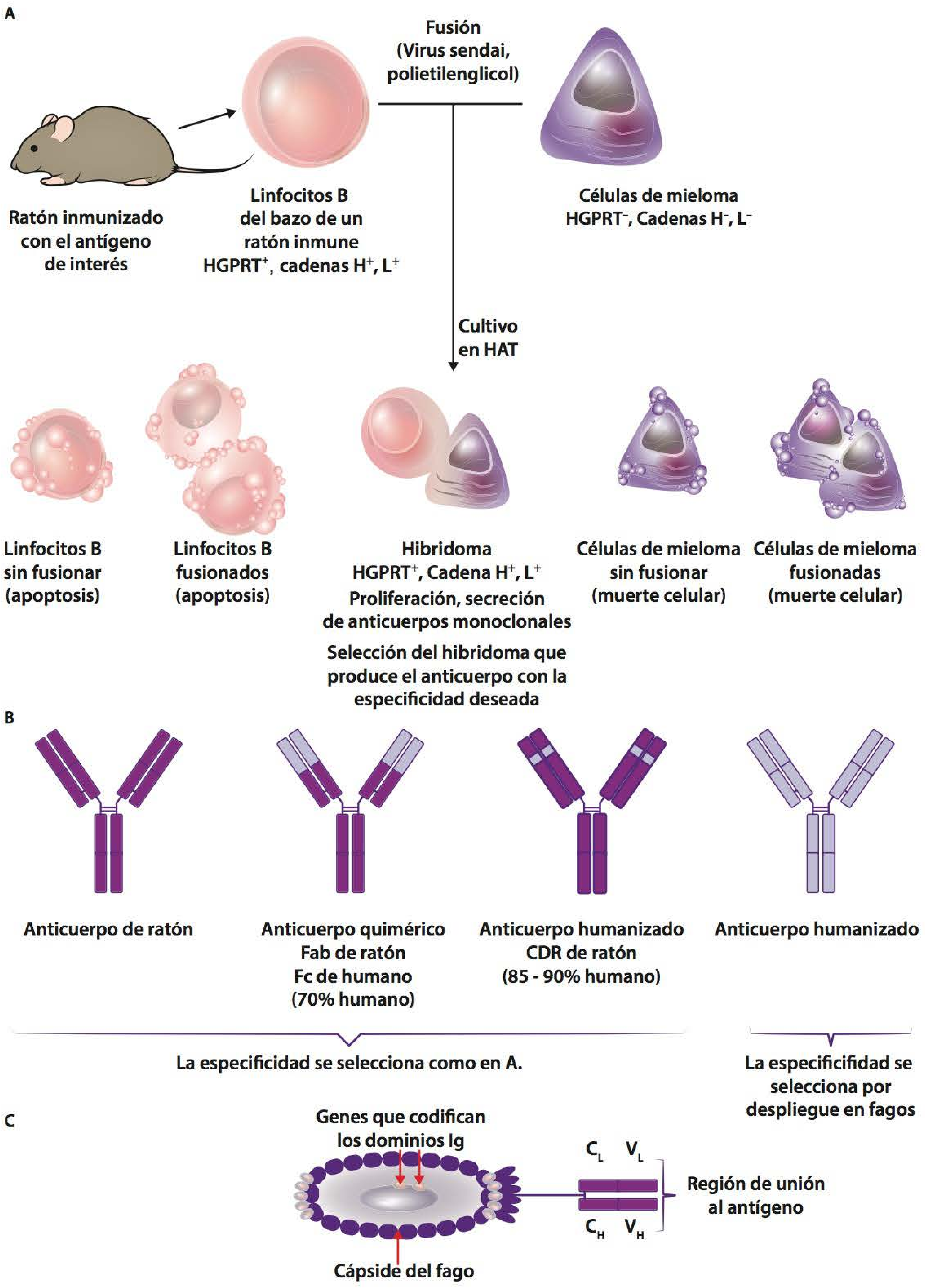


Figura 9-4. Obtención de anticuerpos monoclonales
A. Selección de hibridomas en el medio HAT (hipoxantina, aminopterina, timidina) de Littlefield. HGPRT, hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa. **B**. Esquema de los anticuerpos de ratón, quiméricos, humanizados y humanos. Los primeros se utilizan como reactivos en la investigación y la clínica; los tres últimos se emplean como agentes terapéuticos. **C**. Técnica de despliegue en fagos (*phage display*). Se muestra un fago filamentoso que expresa en su superficie un dominio V_L y un dominio V_H; de esta manera, se pueden construir bibliotecas de millones de fagos que expresan todo el repertorio de regiones variables de anticuerpos humanos, para seleccionar los dominios V_L y V_H que reconocen con mayor afinidad el antígeno de interés.

booksmedicos.org

rus Sendai (sustituido después por polietilenglicol). Por último, mediante el ensayo de Jerne de cuantificación de células formadoras de placas líticas, identificó los hibridomas productores de anticuerpos específicos contra eritrocitos de carnero.

Köhler utilizó el medio HAT (hipoxantina, aminopterina, timidina) de Littlefield para seleccionar los hibridomas en el cultivo (véase Figura 9-4A). La aminopterina, un análogo del dihidrofolato, inhibe a la dihidrofolato reductasa, una enzima esencial para la síntesis de novo de bases púricas y pirimídicas en mamíferos. Las células de mamíferos normalmente pueden sobrevivir en presencia de aminopterina, ya que poseen dos vías de salvamento: en la primera vía, la hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT, del inglés *Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase*) convierte a la hipoxantina en inosina monofosfato (IMP, del inglés *Ionosine Monophosphate*); en la segunda vía, la TK (del inglés *Thymidine Kinase* o timidina cinasa) transforma la timidina en el dTMP (del inglés *Deoxythymidine Monophosphate* o desoxitimidina monofosfato). En presencia de IMP y dTMP, se pueden sintetizar bases púricas y pirimídicas, aun en presencia de aminopterina. Sin embargo, si una célula carece de HGPRT (o de TK) no sobrevive en el medio HAT. Köhler utilizó células de mieloma HGPRT$^-$, que además no sintetizaban cadenas H ni L, para realizar la fusión con los linfocitos B. Los linfocitos B sin fusionar y los linfocitos B fusionados entre sí no sobreviven más de una semana en cultivo; las células de mieloma sin fusionar y las células de mieloma fusionadas entre sí son HGPRT$^-$ y no pueden sobrevivir en presencia de aminopterina. Sólo los hibridomas (la fusión de un linfocito B con una célula de mieloma) proliferan en medio HAT, ya que expresan la enzima HGPRT del linfocito B, además de producir el anticuerpo codificado por el linfocito B.

Con la estrategia arriba descrita se obtienen hibridomas que sintetizan anticuerpos monoclonales de ratón con la especificidad deseada. Estos anticuerpos son capaces de neutralizar moléculas específicas si se administran a pacientes, pero son fuertemente inmunogénicos: los pacientes producen anticuerpos que neutralizan al terapéutico. Por lo tanto, se utilizaron herramientas de biología molecular para crear anticuerpos quiméricos en los que la región constante de un anticuerpo humano se fusiona con la región variable de un anticuerpo de ratón, y anticuerpos humanizados en los que los CDR de un anticuerpo de ratón se *transplantan* a un anticuerpo humano. La técnica de despliegue en fagos (en inglés *Phage Display*) permite generar bibliotecas de todo el repertorio de regiones variables de anticuerpos de un animal; con esta técnica se han obtenido anticuerpos humanos con la especificidad deseada y con muy alta afinidad (véase Figura 9-4B y C). Estas tres estrategias se utilizan para obtener los 35 anticuerpos monoclonales terapéuticos que a la fecha están aprobados para su uso en Estados Unidos y la Unión Europea. De hecho, los anticuerpos monoclonales ocuparon cinco lugares en la lista de los 10 fármacos más vendidos del mundo en 2012, con el anticuerpo Humira® (Adalimumab) de AbbVie® en primer lugar (con ventas anuales de 9 265 000 000 de dólares).

En la actualidad se están investigando varias estrategias para mejorar la efectividad de los anticuerpos monoclonales: se puede modificar su porción Fc para que se unan con mayor afinidad a los receptores Fc; o se pueden acoplar a fármacos antitumorales, a citocinas o a radioisótopos para dirigir estos compuestos hacia un tumor en específico. También se pueden generar anticuerpos biespecíficos que reconocen un antígeno distinto en cada valencia para ligar al mismo tiempo dos receptores en una célula, por ejemplo, el TCR específico contra un antígeno tumoral y el receptor activador CD28 en linfocitos T. Además, se pueden generar fragmentos de anticuerpos que conservan la capacidad unión al antígeno y son de menor peso molecular y menor vida media, por lo que penetran con mayor eficiencia en los tumores sólidos. Algunos ejemplos de fragmentos de anticuerpo que actualmente están en investigación y desarrollo incluyen: fragmentos Fab; fragmentos $F(ab')_2$ biespecíficos; el scFv (del inglés *Single-Chain Variable Fragment* o fragmento variable de cadena sencilla) con un dominio V_H unido a un dominio V_L por una cadena de aminoácidos; *diabodies* o anticuerpos formados por dos scFv; *minibodies* o anticuerpos formados por dos cadenas V_L-V_H-C_{H3}; HcAb (del inglés *Heavy Chain Only Antibodies* o formados con sólo cadenas pesadas) de camélidos; y sdAb (del inglés *single-domain antibodies* o anticuerpos de un solo dominio) o *nanobodies* formados por un solo dominio variable de camélido. Esta nueva generación de anticuerpos monoclonales promete un mayor potencial terapéutico, así como mayor seguridad y versatilidad.

booksmedicos.org

Resumen

Los anticuerpos (inmunoglobulinas) son parte esencial de la respuesta inmunológica de los vertebrados, pues brindan protección específica contra los microorganismos con los que un individuo está en contacto a lo largo de su vida. Los anticuerpos neutralizan toxinas, bloquean la adherencia de virus y bacterias a sus células blanco, son opsoninas que promueven la fagocitosis, fijan el complemento y son mediadores de la citotoxicidad celular.

Un anticuerpo monomérico está formado por cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L). Los residuos de aminoácidos del extremo aminoterminal de las cadenas H y L varían de manera importante; estas regiones variables (V_H y V_L) abarcan las regiones determinantes de complementariedad que interactúan con el antígeno. Las cadenas H se dividen en cinco clases, mu (μ), delta (δ), gamma (γ), épsilon (ε) y alfa (α), que corresponden, respectivamente, a los anticuerpos IgM, IgD, IgG, IgE e IgA. La digestión de un anticuerpo monomérico con la enzima papaína genera dos fragmentos que unen al antígeno (Fab) y un fragmento cristalizable (Fc) que proporciona la actividad biológica del anticuerpo, por medio de su interacción con receptores de Fc (FcR).

Los anticuerpos son producidos por las células plasmáticas; se encuentran en el suero y en las secreciones corporales. La existencia de células plasmáticas de larga vida y la generación de nuevas células plasmáticas a partir de linfocitos B de memoria permiten mantener los títulos de anticuerpos séricos en niveles constantes por tiempos prolongados. Las concentraciones séricas de inmunoglobulinas se alteran en pacientes con inmunodeficiencias, enfermedades hepáticas y renales, infecciones agudas y crónicas, varios tipos de cáncer (incluido el mieloma múltiple) y algunas enfermedades autoinmunes, por lo que la determinación de estas concentraciones es un valioso auxiliar en el diagnóstico clínico.

Además, los anticuerpos monoclonales se han vuelto herramientas imprescindibles en la investigación, la clínica y la industria, pues son reactivos fundamentales para diversas técnicas experimentales; entre otras, la cromatografía de afinidad, la inmunohistoquímica, la citometría de flujo y la prueba ELISA. También se utilizan a manera de agentes terapéuticos, ya que pueden neutralizar una molécula en específico con mínimos efectos colaterales para el paciente. En la actualidad hay 35 aprobados para uso clínico, y varios se encuentran entre los fármacos más vendidos del mundo. La investigación en esta área producirá una nueva generación de anticuerpos monoclonales terapéuticos con mayor efectividad, seguridad y versatilidad.

Las ilustraciones científicas fueron amablemente donadas por el Dr. Rodrigo Arreola y construidas mediante el programa "VMD – Visual Molecular Dynamics" desarrollado por Theoretical and Computational Biophysics Group de la Universidad de Illinois at Urbana-Champaing, como herramienta gráfica para la comunidad científica (Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K., "VMD - Visual Molecular Dynamics", J. Molec. Graphics, 1996, vol. 14, pp. 33-38.) http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/"

PDB ID. 1IGT Refined structure of an intact IgG2a monoclonal antibody. Harris LJ, Larson SB, Hasel KW, McPherson A. Biochemistry. 1997 ,18;36(7):1581-97.

Lecturas sugeridas

Chames P, Van Regenmortel M, Weiss E, Baty D. Therapeutic antibodies: successes, limitations and hopes for the future. *British Journal of Pharmacology*. 2009;157(2):220-33.

Manz RA, Hauser AE, Hiepe F, Radbruch A. Maintenance of serum antibody levels. *Annual Review of Immunology*. 2005;23:367-86.

Schroeder HW, Jr., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2 Suppl 2): S41-52.

Zinkernagel RM. Immunological memory not equal protective immunity. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*. 2012;69(10):1635-40.

booksmedicos.org

Capítulo 10

Reacción antígeno-anticuerpo

RICARDO LASCURAIN LEDESMA • RODRIGO ARREOLA ALEMÓN • SARAY QUINTERO-FABIÁN

RECONOCIMIENTO DEL ANTICUERPO POR SU ANTÍGENO

Contenido del capítulo

Reconocimiento del anticuerpo por su antígeno
Características y generación de los epítopos
Valencia
Especificidad y los paratopos
Afinidad
Avidez
Variables que afectan la formación del complejo Ag-Ab
Empleo de anticuerpos como reactivos de separación e identificación
Lecturas sugeridas

Los anticuerpos (Ab) son glucoproteínas especializadas del sistema inmunológico; las producen los linfocitos B y tienen la capacidad de unir antígenos para su remoción y eliminación. Un antígeno (Ag) es toda aquella partícula (o molécula biológica, orgánica e inclusive inorgánica) que puede interactuar con los productos de la respuesta inmunológica. Los antígenos contra los que contiende el sistema inmunológico son proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos y lípidos complejos, por lo general, procedentes de bacterias, virus, hongos y parásitos, así como de partículas ambientales y células propias.

Existen cinco subclases de anticuerpos o inmunoglobulinas: las IgD, IgM, IgG, IgA e IgE, que son parte de la respuesta inmunológica humoral para el reconocimiento de antígenos. Los anticuerpos de tipo más abundante en suero sanguíneo son los IgG; este anticuerpo está conformado por 12 dominios de inmunoglobulina, especializados según la región del anticuerpo, y constituidos por dos tipos de cadenas, la cadena ligera L (del inglés *Light*) y la cadena pesada H (del inglés *Heavy*). Cada IgG está formada por dos cadenas L y dos cadenas H, estabilizadas por puentes de disulfuro intracatenarios e intercatenarios.

La interacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ab) es una reacción de enlace bimolecular en la que el antígeno no es modificado por el anticuerpo; tiene similitudes con las reacciones de enlace de otras proteínas, como la interacción ligando-receptor y la interacción enzima-sustrato. La interacción Ag-Ab se caracteriza por ser una reacción reversible y por tener especificidad y afinidad respecto al antígeno. Otra característica de los anticuerpos es que pueden presentar variabilidad en cuanto a la especificidad y afinidad por un mismo antígeno; esto es, que el sistema inmunológico es capaz de generar una amplia variedad de estas proteínas, incluso contra un solo antígeno, usando un mismo andamiaje estructural: el plegamiento de inmunoglobulinas. La región responsable de la especificidad antigénica se denomina paratopo, y está conformada por las regiones hipervariables de los dominios variables, tanto de la cadena pesada como de la cadena ligera. El paratopo identifica estructuralmente la región complementaria ubicada en el antígeno que se denomina epítopo.

La capacidad del sistema inmunológico de generar variedad en la especificidad y afinidad de los paratopos por los antígenos puede ser inducida (p. ej., por inmunización activa), y aprovechada para obtener anticuerpos con

booksmedicos.org

propiedades específicas. Los anticuerpos con propiedades específicas son muy apreciados como reactivos de identificación de alta precisión (como en el caso de la identificación de proteínas asociadas a enfermedad o la identificación de moléculas pequeñas relacionadas con fenómenos específicos). También se pueden emplear a modo de reactivos de separación-identificación; ejemplo de ello son las tecnologías de esferas acopladas a anticuerpos que aprovechan las reacciones de inmunoprecipitación e inmunoaglutinación.

El sistema inmunológico no genera una respuesta mediada por anticuerpos contra moléculas pequeñas debido a su poca complejidad estructural, su bajo peso molecular y su naturaleza química; estos antígenos se denominan haptenos. Sin embargo, cuando un hapteno se conjuga en forma covalente con una proteína de alto peso molecular (proteína acarreadora), se convierte en uno o más epítopos por su asociación con proteínas que son estructuralmente complejas e inmunogénicas. La inmunización activa con conjugados inmunogénicos (de proteína-hapteno) es una estrategia que hace posible obtener anticuerpos cuyos paratopos reconocen moléculas pequeñas, como la serotonina, la cafeína y la nicotina.

Es posible inducir una respuesta inmunológica para generar anticuerpos especiales catalíticos empleando inmunización activa con conjugados inmunogénicos de haptenos, pero los haptenos enlazados en forma covalente han sido modificados con anterioridad específicamente para ser análogos del *estado de transición* de una reacción química o enzimática. A los anticuerpos generados con estos conjugados inmunogénicos se les llama abzimas y aunque pueden encontrarse de forma natural (p. ej., en la leche materna) no son abundantes. Estos anticuerpos, además de reconocer un antígeno particular, llevan a cabo una reacción de catálisis a baja velocidad, por lo regular de hidrólisis proteolítica, hidrólisis de DNA e inclusive hidrólisis de algunos carbohidratos como el almidón.

Para entender este fenómeno es necesario explicar qué es el estado de transición (EDT) o complejo activado. El EDT es una estructura intermedia teórica entre los reactantes y los productos de una reacción química o enzimática que se caracteriza por su alto nivel energético, que la hace ser inestable y la lleva a estabilizarse generando una reacción química. En el EDT se empiezan a debilitar los enlaces de los reactantes y a formar los nuevos enlaces que aparecerán en los productos, lo que induce un cambio en la geometría de la molécula, el cual, para producirse, tiene que remontar una barrera energética que es el máximo en su energía de activación. Un análogo del EDT es una molécula que imita la geometría estructural del EDT. Los análogos del EDT inhiben enzimas al atascar la reacción debido a esa imitación en las geometrías, pero no en los niveles energéticos de activación ni en las propiedades atómicas específicas. La explicación de por qué aparecen abzimas con conjugados inmunogénicos de haptenos que son EDT puede ser simple: el sistema inmune, al introducir cambios en las bases nucleotídicas en las líneas germinales por recombinación somática para formar las IgG, selecciona los aminoácidos que mejor enlazan un EDT; éstos suelen ser las combinaciones de aminoácidos en disposición de catálisis. Por ejemplo, se han observado tríadas catalíticas de serina-histidina-aspártico en geometrías de catálisis similares a las observadas en la serina-proteasa.

Los métodos avanzados de producción de anticuerpos usan librerías combinatorias formadas con el repertorio producido por el sistema inmunológico para la mejora o generación de nuevos paratopos. En este sentido, los métodos computacionales también son empleados para la predicción de nuevas combinaciones de las regiones hipervariables; de ahí la necesidad de conocer la estructura tridimensional de los dominios variables de los anticuerpos, cuando la secuencia peptídica de un asa de la región hipervariable no puede ser predicha en forma adecuada y se ignora el tipo de conformación canónica a la que pertenece. Los métodos computacionales usan directamente información generada a partir del estudio de la interacción Ag-Ab a nivel molecular, que puede influir en la selección y el diseño de las librerías. Los métodos artificiales de optimización de paratopos tienen como finalidad el desarrollo de anticuerpos mejorados para uso médico, como la terapia con anticuerpos mediante inmunización pasiva artificial y la identificación de moléculas específicas asociadas con patologías, como las isoformas de una misma proteína. Asimismo, es de gran importancia la predicción de epítopos cuyas características moleculares permitan que se genere una respuesta inmunogénica controlada y enfocada por medio de la vacunación.

El estudio de la interacción Ag-Ab considera un elevado número de técnicas y aproximaciones que redundan en la obtención del conocimiento sobre su funcionamiento; por lo tanto, se pueden estudiar en específico las características de los epítopos y los paratopos.

Características y generación de los epítopos

Los antígenos con alto peso molecular (por ejemplo, una toxina bacteriana como el toxoide tetánico [TT])

booksmedicos.org

no pueden ser reconocidos en su totalidad por un solo anticuerpo, que reconoce únicamente un epítopo particular del TT; diversos anticuerpos reconocen diferentes epítopos del TT. El sistema inmunológico puede generar múltiples anticuerpos contra múltiples epítopos, pero no todos los fragmentos de una proteína globular tienen el mismo potencial inmunogénico; es decir, suelen existir epítopos dominantes para un antígeno determinado. Los epítopos reconocidos por los linfocitos B para la generación de anticuerpos suelen ser regiones accesibles y exteriores del antígeno con propiedades hidrofílicas, con movilidad conformacional, con continuidad secuencial de los antígenos peptídicos (epítopos secuenciales) y con continuidad no secuencial (epítopos conformacionales). Sin embargo, los epítopos también pueden presentar regiones hidrofóbicas que por lo general van acompañadas de una región hidrofílica. Otro tipo de epítopo son los haptenos que simulan un enlace enzima-sustrato sin la propiedad de catálisis (con excepción de las abzimas).

El término *movilidad conformacional* hace referencia a la propiedad de una molécula que en solución presenta múltiples posiciones geométricas. Un ejemplo son los péptidos de 1-42 y 1-40 aminoácidos del beta amiloide, que en un primer modelo estructural de 42 aminoácidos, obtenido por espectroscopia de NMR (del inglés *Nuclear Magnetic Resonance*, o resonancia magnética nuclear), adopta en solución las conformaciones correspondientes a tres hélices alfa (dos de ellas cortas), más una región desplegada en el N-terminal. La 54 puede presentar múltiples conformaciones, así como movimientos de las hélices alfa, que incrementan sus conformaciones. En un segundo modelo de 40 aminoácidos, obtenido por espectroscopia de NMR, se observa la estructura en su mayoría desplegada con una reducida hélice 3-10 central y el resto de la cadena adoptando conformaciones de estructura tipo asas y giros beta. Este fenómeno se puede observar en otras estructuras de péptidos cuyas secuencias de aminoácidos son idénticas o muy similares, todas obtenidas por espectroscopia de NMR (Figura 10-1).

Los estados conformacionales de una proteína dependen de las características fisicoquímicas de la solución en la que se encuentra suspendida, lo mismo que de su talla. Las proteínas nativas, o no desnaturalizadas, presentan movilidad conformacional en sus estructuras secundarias, pero se presenta con mayor frecuencia en especial en las asas y los extremos N y C-terminales. Los iones metálicos o los iones como el sulfato y el fosfato pueden estabilizar algunas asas, sobre todo cuando se presentan en altas concentraciones de entre 100 y 200 mM en la solución. Los péptidos de entre 2 a 100 aa presentan estructuras de amplia movilidad conformacional, como se observa en el péptido 1-42 del beta amiloide. Estas estructuras quizás originan en forma directa los epítopos secuenciales.

Las estructuras secundarias (como las hélices y las capas beta) también presentan movilidad y su estado conformacional depende de la talla y la presencia de otras estructuras secundarias, situación que suele ocurrir en proteínas globulares que ya forman estructuras cuaternarias, entre éstas la triosafosfato isomerasa y la hemoglobina humanas. Los epítopos formados por regiones no continuas en la secuencia peptídica integran los epítopos conformacionales; tal vez se deba a regiones de estructura secundaria que permanecen estables en su plegado tridimensional, debido a la formación de una estructura supersecundaria o subdominio.

Los antígenos proteínicos intactos pueden ser hidrolizados por las proteasas del sistema inmunológico para integrar epítopos conformacionales y secuenciales, lo que contribuye a la formación de fragmentos con diversos tamaños y grado de flexibilidad. La flexibilidad de los estados conformacionales parece favorecer la posibilidad de encontrar los paratopos adecuados de los anticuerpos al permitir el escaneo de varias posibles geometrías de enlace. Un péptido que presenta movilidad conformacional expone diferencialmente las regiones del epítopo; de hecho, es posible suponer que un epítopo está integrado por epítopos más pequeños y la conveniente selección de sus disposiciones geométricas permite la selección de paratopos con un mejor enlace y afinidad.

La variación de los epítopos se acompaña de la variación de los paratopos; cada epítopo es una superficie con propiedades electrostáticas y químicas propias, aunque pueden existir epítopos relacionados con propiedades similares y un mismo paratopo podrá reconocer y enlazar epítopos similares con diferentes constantes de afinidad. También se han encontrado epítopos de naturaleza química distinta y que mimetizan otros epítopos (epítopos miméticos).

Valencia

La valencia de los anticuerpos es un término referido al número de paratopos que porta cada tipo de anticuerpo. La estructura básica funcional de los anticuerpos adopta una conformación de Y y porta dos paratopos (valencia 2). En cada brazo de la Y está contenido un paratopo. Las IgG, IgD e IgE tienen valencia 2, ya que su unidad biológica es una unidad básica de los anticuerpos; las IgA están formadas por dos unidades básicas funcionales de anticuerpos (dos unidades Y) unidas por el extremo C-terminal de los Fc y pre-

booksmedicos.org

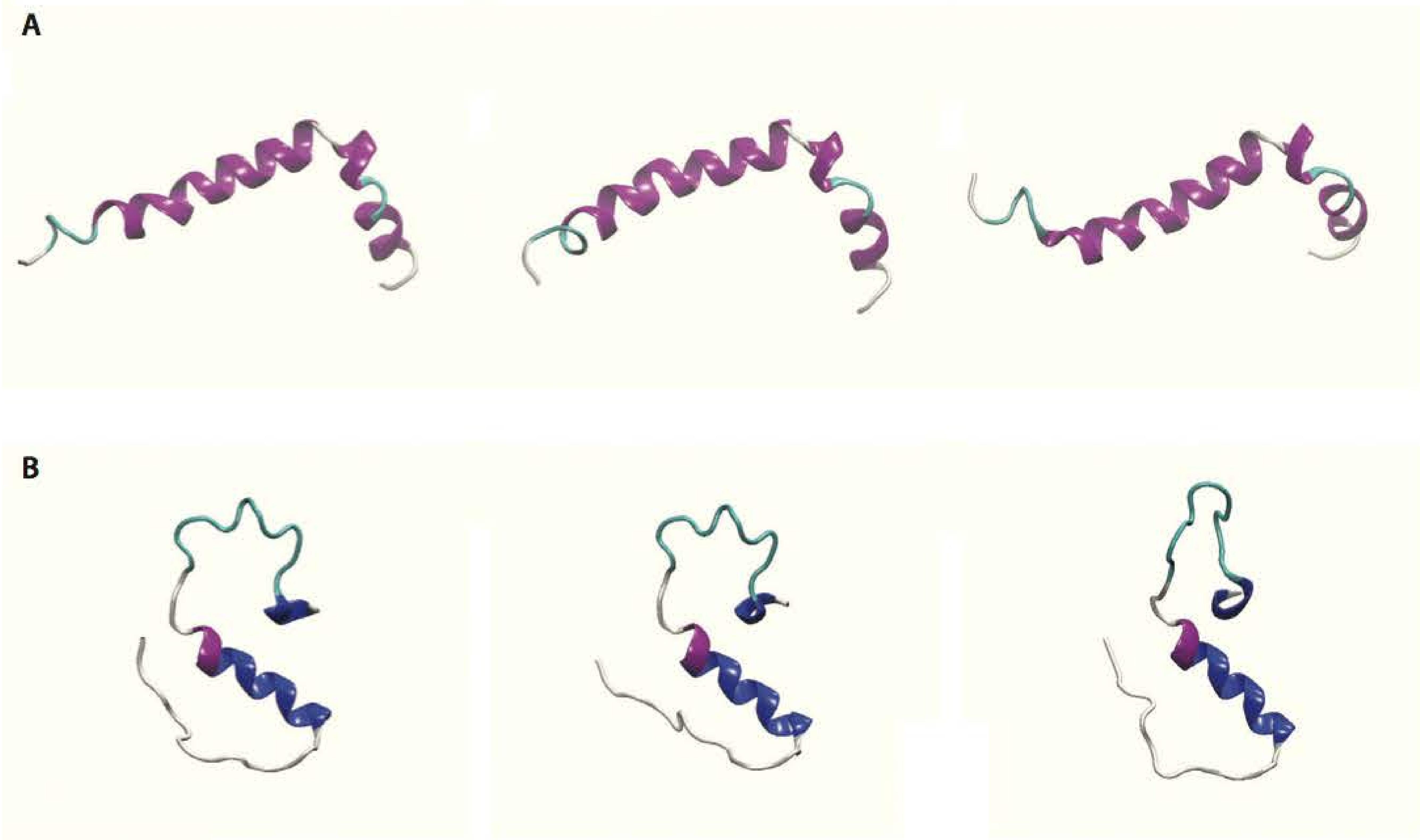


Figura 10-1. La variación conformacional en péptidos
El péptido beta amiloide humano tiene una secuencia de 40 a 42 aminoácidos y es el componente mayoritario de las placas de la enfermedad de Alzheimer. Los péptidos presentan una amplia gama de conformaciones en solución. La misma estructura tridimensional puede tener variación conformacional. **A)** La estructura resuelta por NMR del péptido en un microambiente apolar (similar a la fase lipídica membranal) tiene un plegado con un motivo estructural denominado *helix-kink-helix* (PDB ID. 1IYT). Se muestran tres conformaciones de la misma estructura con este motivo. **B)** La secuencia del péptido beta amiloide tiene la propiedad de cambiar de estructura según el medio; en solución acuosa el péptido de 40 aminoácidos presenta una estructura mayoritariamente desplegada (PDB ID. 2LFM). Se observan tres conformaciones de una estructura con una hélice 3-10 central con los extremos C y N terminales con regiones no estructuradas llamadas *random coil*. Los péptidos de tallas cortas tienen una variación conformacional amplia que les limita la variación conformacional (con excepción de aquellos que tienen puentes disulfuro).

sentan cuatro paratopos (valencia 4). Las IgM están formadas por cinco unidades básicas de anticuerpos (cinco unidades Y) unidas por sus extremos C-terminal de los Fc portando 10 paratopos (valencia 10).

Especificidad y los paratopos

La especificidad es el compromiso de un anticuerpo para reconocer y enlazar una sola molécula o región particular de un antígeno, y de discriminar los antígenos entre otras moléculas o regiones específicas presentes en el medio. La especificidad hacia el epítopo presentada por el anticuerpo se encuentra en las características tridimensionales de la información química de la superficie del paratopo.

La interacción del paratopo con el epítopo da como resultado la formación del complejo Ag-Ab. El paratopo puede estar formado por un *pocket* (bolsa o hueco) de enlace a los haptenos, que es una cavidad restringida a la talla de los mismos, o es posible que el paratopo sea una cavidad relativamente extendida (para unir epítopos conformacionales) y expuesta al solvente, que presenta poco movimiento cuando el epítopo se enlaza, es decir, la geometría de enlace está optimizada en la mayoría de los anticuerpos, por lo que la formación del complejo Ag-Ab no requiere energía adicional para su estabilización y formación. Sin embargo, se ha observado que puede haber un *induced fit* o ajuste inducido de las asas que forman el paratopo para el enlace de haptenos o péptidos de longitudes cortas de 7 a 10 aa, el cual es un ajuste de las superficies del paratopo hacia la superficie del epítopo, similar al observado en las proteínas que realizan catálisis.

Las interacciones entre paratopo y epítopo son del mismo orden que las que intervienen en la formación del plegamiento de las proteínas y las reacciones enzimáticas y, de hecho, son regidas por las mismas fuerzas de interacción intra e intermoleculares. Para la formación del complejo Ag-Ab se requiere que haya un reconocimiento (especificidad) entre el paratopo y el epítopo, esto es, que el epítopo tenga complementariedad de forma (geométrica y tridimensional) y de propiedades químicas (complementariedad molecular) con el paratopo.

booksmedicos.org

La superficie del paratopo está formada por las regiones hipervariables de los dominios variables. Las regiones hipervariables o CDR (por sus siglas en inglés *Complementary Determining Region* o regiones determinantes de complementariedad) están integradas por seis estructuras secundarias tipo asas: tres son de la cadena L y tres de la cadena H, y se denominan CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente. En la formación del paratopo intervienen tanto las cadenas laterales como la cadena principal de los CDR y contribuyen a las interacciones paratopo-epítopo.

Las asas son estructuras secundarias que no tienen un patrón repetitivo en cuanto a sus interacciones de puentes de hidrógeno de la cadena principal; lo anterior les permite adoptar las conformaciones más convenientes en el paratopo, sólo restringidas por el tamaño de cada tipo de CDR que porta y produce el sistema inmunológico, los ángulos de Ramachandran permitidos para la secuencia peptídica de cada CDR, las interacciones entre las cadenas laterales de las asas y las cadenas laterales precedentes de estructuras secundaria cercanas.

Por lo general, cada CDR está restringida a una talla mínima y otra máxima en su número de residuos, aunque en los últimos años las bases de datos de secuencias de anticuerpos han encontrado un incremento en el tamaño de algunas CDR. Un ejemplo es la CDR-H1, de la que se han observado longitudes de entre 10, 12, 16 y 24 aa; según una clasificación reciente para la CDR-H1 se observaron 17 grupos conformacionales, agrupados por criterios de similitud estructural expresados en RMSD (del inglés *Root-Mean-Square Deviation*, o desviación de la raíz cuadrada media) y los valores de los ángulos de Ramachandran de cada residuo. Para otras CDR existen situaciones similares. La primera clasificación de CDR pudo establecer la existencia de grupos canónicos para cada CDR y sólo con el tiempo se han obtenido nuevos datos para las clasificaciones más recientes.

AFINIDAD

Durante la maduración de los anticuerpos en esencia se refleja la modulación en el control entrópico del paso de asociación y no del de disociación; esto se realiza mediante la manipulación de la flexibilidad conformacional del paratopo. Las mutaciones somáticas adquiridas por el anticuerpo maduro en su afinidad actúan para fijar la conformación de las CDR para enlazar un epítopo específico, así como para introducir cadenas laterales con la finalidad de hacer al anticuerpo altamente específico.

La afinidad hace referencia a la fuerza de enlace con que un paratopo puede retener a su epítopo; por lo regular puede ser medida con una constante de disociación (Kd). El reconocimiento y la unión de un paratopo con su epítopo se lleva a cabo por una serie de fuerzas débiles dependientes del inverso de la distancia entre los grupos químicos en interacción, que en su conjunto suelen formar interacciones moleculares estables, como las formadas entre las subunidades de una enzima (por ejemplo, las regiones de hexamerización entre subunidades de la glucosamina 6-fosfato desaminasa humana). Dichas fuerzas son los puentes de hidrógeno, las interacciones electrostáticas y polares (puentes salinos y dipolos eléctricos), fuerzas de van der Waals y fuerzas hidrofóbicas. Este tipo de interacciones no covalentes permiten que la interacción Ab-Ag sea reversible:

$$\text{Ab} + \text{Ag} \leftrightarrow \text{Ab-Ag}$$

La ecuación puede ser replanteada para obtener una constante Keq:

$$\text{Keq} = [\text{Ab-Ag}] / [\text{Ab}]\,[\text{Ag}] \qquad (1)$$

Si se considera la concentración de Ab es mejor expresarla como la concentración de los sitios de unión que porta el anticuerpo o la concentración de paratopos P:

$$\text{Ka} = [\text{P-Ag}] / [\text{P}]\,[\text{Ag}] \qquad (2)$$

Donde Ka es una constante de asociación o de afinidad de las concentraciones molares de los reactantes (representado por los paréntesis cuadrados). Por lo general, la variación en el aumento de la concentración del Ag libre se observa como el incremento de la formación del complejo P-Ag hasta alcanzar la totalidad de los sitios P (o total de Ab). Esto puede ser representado con una curva esquemática de la función de la concentración de Ag libre en la concentración de sitios P formados. La fórmula puede ser reescrita como:

$$[\text{P-Ag}] = \text{Ka}\,([\text{Ab}] - [\text{P-Ag}])\,[\text{Ag}] \qquad (3)$$

O bien como:

$$[\text{P-Ag}] = \text{Ka}\,[\text{Ab}]\,[\text{Ag}] / (1 + \text{Ka}\,[\text{Ag}]) \qquad (3.1)$$

Donde [Ab] es la concentración total de anticuerpo y [P-Ag] la concentración del complejo formado por los sitios de unión del Ab y el Ag.

La medición de la afinidad de un Ab se determina con las concentraciones de equilibrio de Ag enlazado y libre, a concentraciones en incremento constante del Ag y, por lo regular, a concentración constante del Ab; también se puede variar la concentración del Ab y realizar un análisis más amplio. En un ejemplo del caso más simple, la interacción de un

booksmedicos.org

Ab con un Ag monovalente, la estimación de dichas concentraciones pueden valorarse en un experimento sencillo y clásico: la diálisis de equilibrio.

El experimento consiste de dos cámaras separadas por una membrana semipermeable al Ag, el cual está en equilibrio en ambas cámaras. La adición de una cantidad específica de Ab a una de las cámaras provoca un descenso en la concentración de Ag. A bajas concentraciones de Ag en las cámaras, la mayoría del Ag es enlazado por el Ab y se observa un notorio descenso de su concentración de la cámara sin Ab. A altas concentraciones de Ag en las cámaras se observa un descenso en ambas cámaras, y la cantidad faltante corresponde a la cantidad de Ag enlazado al Ab (Figura 10-2).

El análisis de los datos más empleado es el descrito por Scatchard. Consiste en graficar las concentraciones estimadas del Ag enlazado contra B/F y aplicar una regresión lineal. La concentración del complejo [P-Ag] es sustituido por B y la concentración del antígeno [Ag] por F; en esta definición B es referencia de ligando enlazado y F de ligando libre. De la ecuación 3 podemos sustituir términos como sigue:

$$[B] = Ka\ ([Ab] - [B])\ [F] \qquad (4)$$

La ecuación de Scatchard resulta en:

$$B/F = Ka\ ([Ab] - B) \qquad (5)$$

Es evidente que ([Ab] – B) = [Ab] libre y se debe enfatizar que la línea de la regresión nos dará una pendiente con una intersección en el eje de las abscisas, cuyo valor estima la concentración de los sitios de enlace del anticuerpo. Recordemos que esta ecuación es válida únicamente para antígenos monovalentes (Figura 10-3).

La afinidad de un paratopo por el epítopo dependerá de interacciones clave entre ambas superficies; por ejemplo, puentes salinos (entre GLU y ARG) y redes de puentes de hidrógeno (entre GLN) establecidos entre ambas partes.

Si bien todos los tipos de interacciones contribuyen al enlace, cada una de éstas presenta características pro-

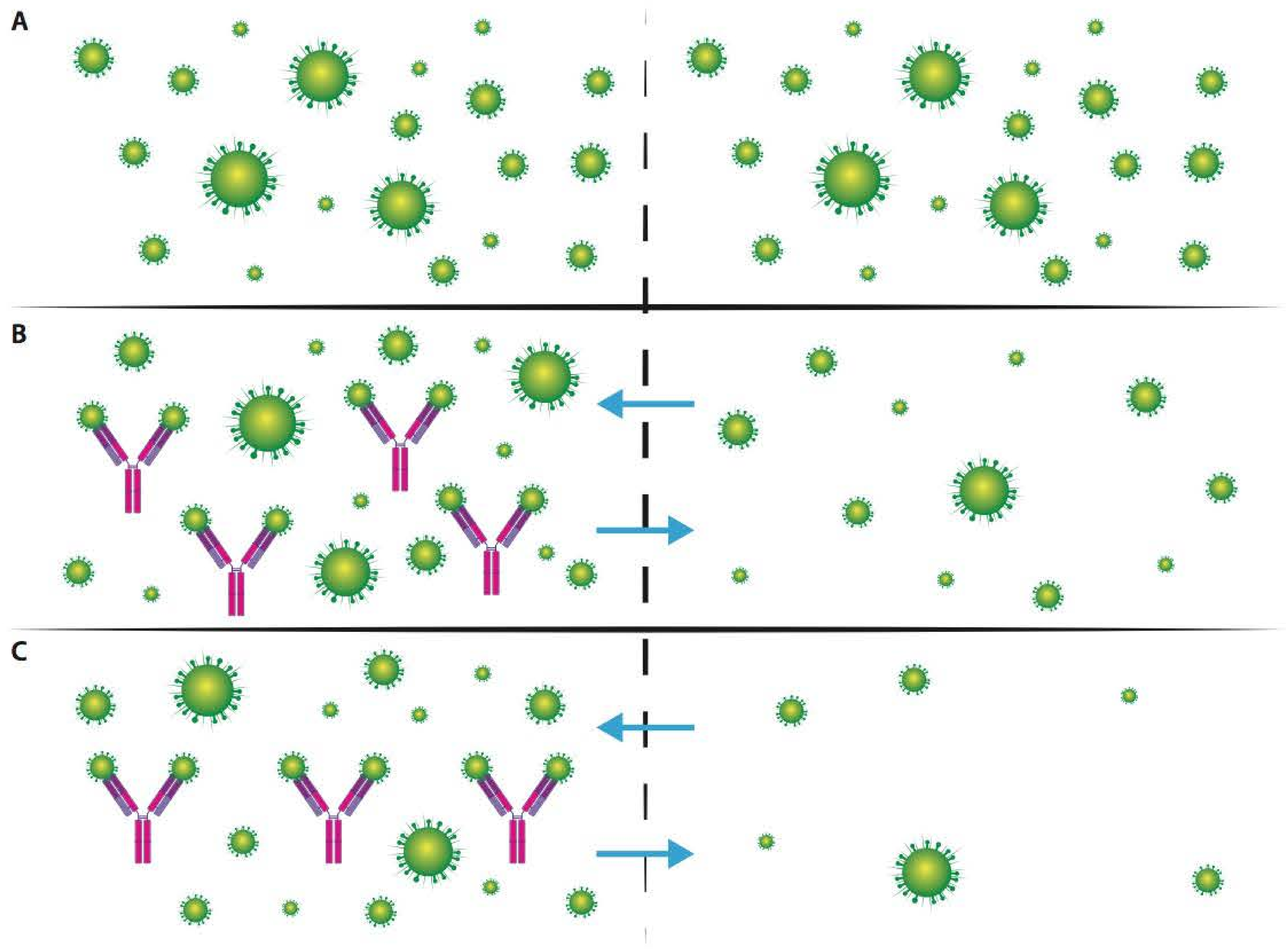


Figura 10-2. Experimento de diálisis al equilibrio
A) Dos cámaras separadas por una membrana semipermeable al antígeno. Dicho antígeno se encuentra en equilibrio en ambas cámaras, a la misma concentración. **B)** A altas concentraciones de antígeno la adición de anticuerpo a una de las dos cámaras provoca un descenso de la concentración de antígeno en ambas cámaras. **C)** A bajas concentraciones de antígeno la adición de anticuerpo a una de las cámaras provoca un descenso notorio de la concentración de antígeno en la cámara sin anticuerpo; esto es debido a que el anticuerpo enlaza la mayoría de antígeno.

booksmedicos.org

pias y modos de formarse. La fuerza de las interacciones hidrofóbicas es proporcional al área de la superficie que se oculta del agua; los antígenos con altos componentes hidrofóbicos (p. ej., un par de TRP y PHE) son un importante componente de la fuerza de enlace. Las fuerzas de van der Waals son de muy corto rango y, junto con las fuerzas hidrofóbicas, suelen contribuir a reunir dos superficies con formas complementarias.

Los puentes de hidrógeno y las interacciones iónicas enlazan átomos como los oxígenos y nitrógenos (en diversos estados electrónicos), lo que permite el ordenamiento de grupos químicos con características específicas; este tipo de interacciones fortalece la interacción entre paratopo y epítopo. Las interacciones electrostáticas parecen tener un importante papel en la aparición y determinación de la afinidad, pues contribuyen a un fuerte incremento de la energía de enlace.

Las interacciones catión-π se llevan a cabo entre grupos aromáticos de carbonos con configuraciones electrónicas sp2 y un ion positivo, y suelen ser una interacción de mayor energía de unión que la interacción del agua y el mismo catión. Los carbonos sp2 son más electronegativos (δ-) y se encuentran presentes en los aminoácidos aromáticos TRP, PHE y TRY. Estos aminoácidos interaccionan con los aminoácidos cargados positivamente LYS y ARG, que portan un grupo amino-NH_3^+ y un grupo guanidinio $NH\text{-}C^+\text{-}N_2H_4$, respectivamente. Este tipo de enlaces es común en las proteínas y según las estadísticas 80% de estas interacciones son preferidas con una ARG y 26% de los TRP está implicado en una interacción catión-π.

Por último, es importante mencionar el aporte de las moléculas de agua, pues gracias a dichas moléculas se genera el efecto hidrofóbico, una de las fuerzas conductoras del plegamiento de proteínas, lo que permite la ocultación de las partes hidrofóbicas del epítopo junto con su región complementaria del paratopo. Las moléculas de agua son excluidas normalmente de la superficie del paratopo y del epítopo durante el proceso de formación del complejo Ag-Ab; sin embargo, pueden también formar parte de la red de interacciones entre el paratopo y el epítopo al establecer redes de puentes de hidrógeno junto con los átomos polares o cargados de ambas superficies. Suele decirse que el agua queda atrapada en un hueco o cavidad entre ambas superficies, pero es preferible suponer que el agua forma parte de la superficie de interacción, quizá como una molécula complementaria, ya que también suelen tener complementariedad geométrica en dichas superficies debido a sus propiedades de solvatación (Figura 10-4).

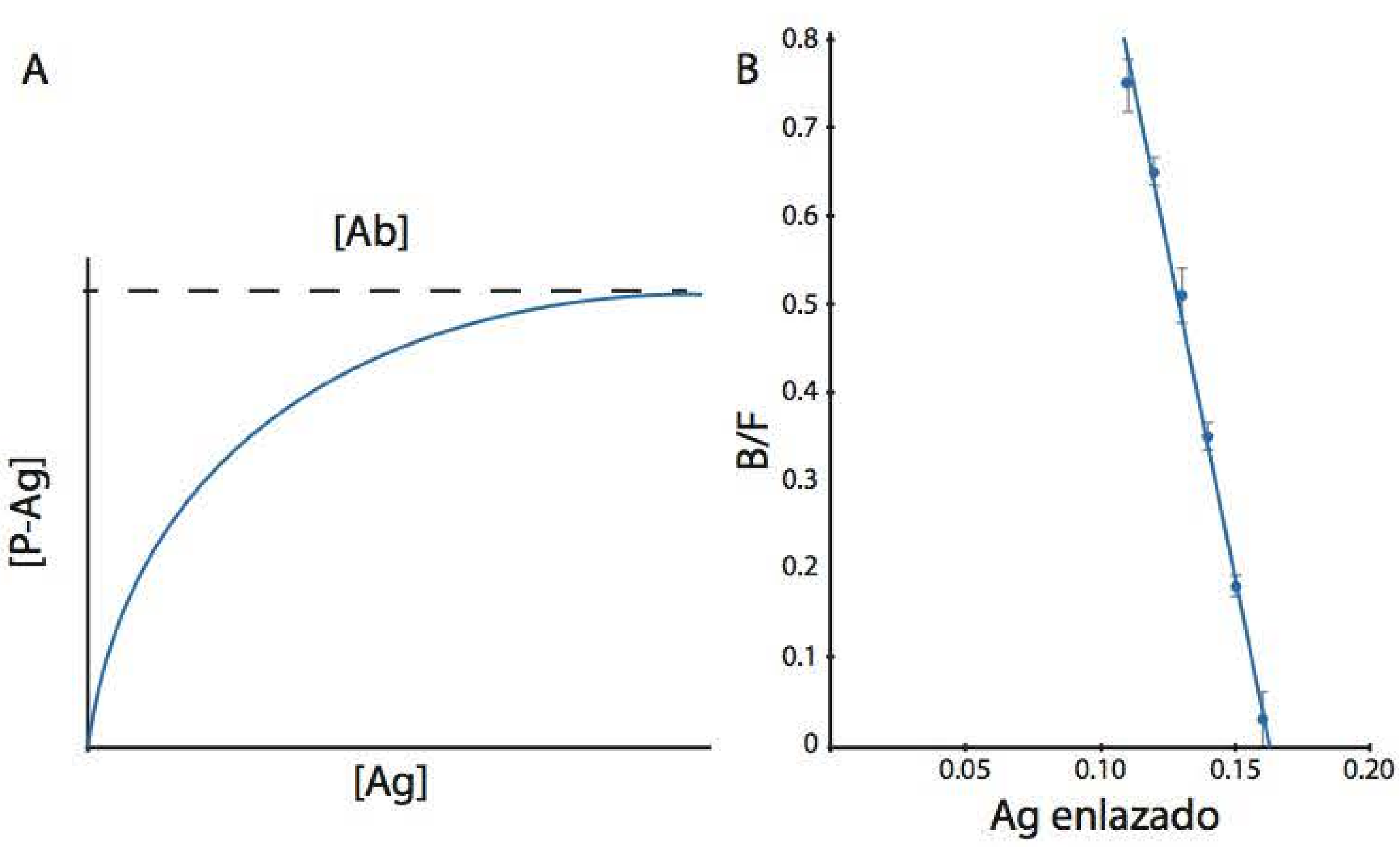


Figura 10-3. Gráfica de Scatchard
A) La gráfica muestra la formación del complejo P-Ag con una curva asintótica, en función del incremento de la concentración de antígeno libre a una concentración constante de anticuerpo. La cúspide de la curva alcanza la formación de un plato que brinda información de la concentración máxima de complejos P-Ag, que puede ser considerada la concentración total de sitios de enlace del anticuerpo. **B)** La gráfica de Scatchard es un análisis de los datos de la formación del complejo P-Ag en función de la concentración creciente del antígeno contra el término resultante de antígeno enlazado B, entre el antígeno libre F mostrado como B/F. La regresión lineal de los datos no puede llevar a determinar la concentración de los sitios de enlace del anticuerpo o paratopos cuando la extrapolación de la recta llega a la intersección con el eje de las abscisas o eje X.

AVIDEZ

La afinidad es la fuerza de unión del anticuerpo con su antígeno en términos de un antígeno único y monovalente a un sitio único de enlace. La avidez o afinidad funcional hace referencia a la fuerza de unión de una molécula con más de un sitio de unión. Dicho de otro modo, la avidez es la fuerza con la que un Ab multivalente se une a un antígeno multivalente, y por lo regular el término se aplica a la interacción de un suero proveniente de un individuo inmunizado (que contiene una elevada cantidad de anticuerpos multivalentes) y un antígeno multivalente (como una proteína con un alto número de sitios antigénicos). La avidez depende de la afinidad individual de cada anticuerpo único, que en conjunto presenta una fuerza aún mayor (avidez) que la suma de las afinidades. La valencia de los anticuerpos es muy importante para la avidez, ya que las interacciones estables con ambas regiones Fab eleva la avidez. Por otro lado, la disponibilidad, la concentración y la distribución del antígeno afecta directamente la avidez, ya que los anticuerpos policlonales forman complejos estables y grandes en su zona de equivalencia; en esta zona se establece un equilibrio entre la cantidad de antígenos y los anticuerpos para formar una red de complejos inmunes estables y entrecruzados que integran agregados. Esta habilidad de los anticuerpos policlonales la utiliza el sistema inmunológico para poder capturar antígenos como células bacterianas o partículas virales. Si bien todos los tipos de anticuerpos

booksmedicos.org

tienen su zona de equivalencia, las IgM en este sentido tienen ventajas debido a la valencia 5 que portan, lo cual les permite establecer una red más amplia de interacciones con los antígenos (Figura 10-5).

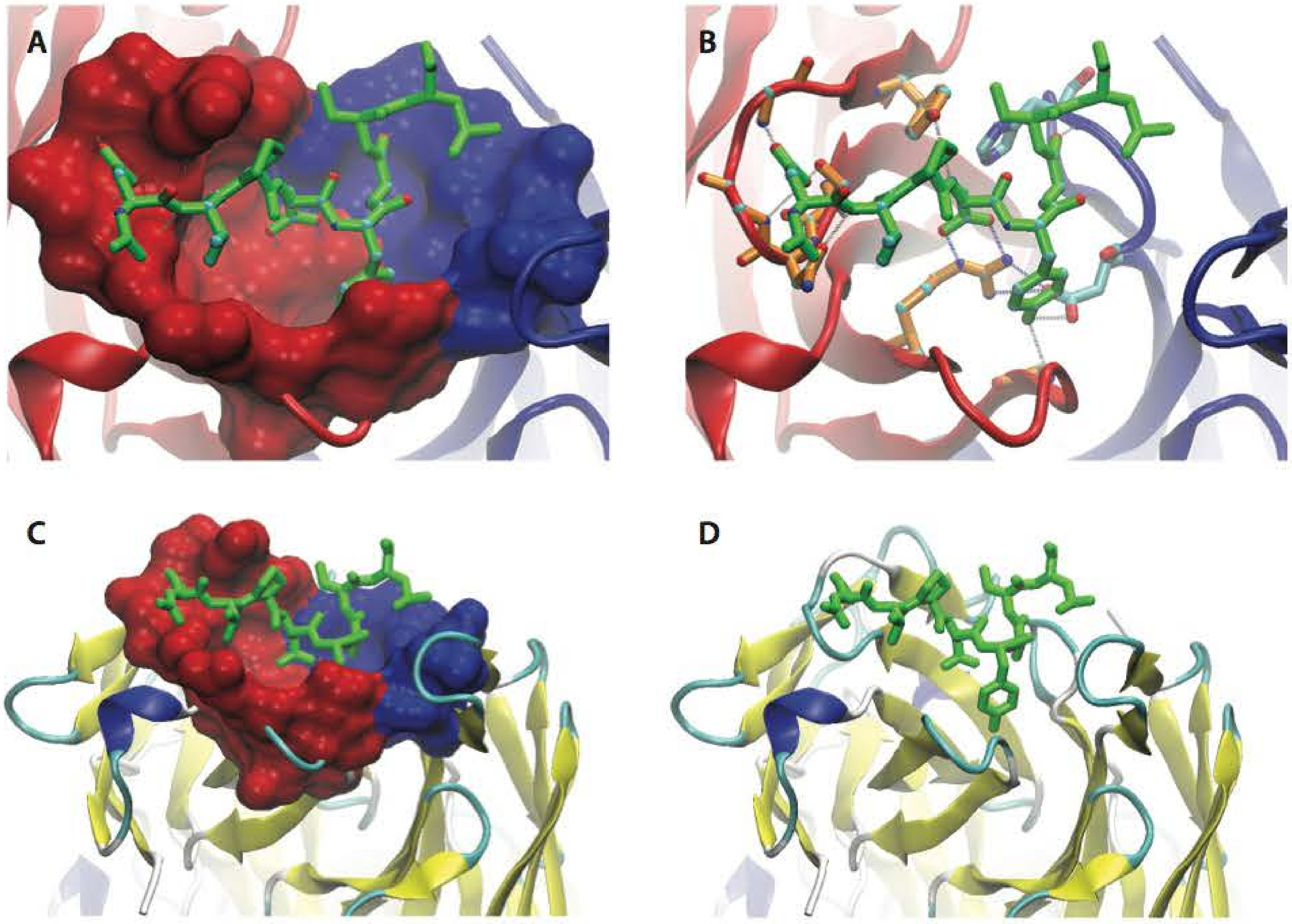


Figura 10-4. **Estructura de cristal resuelta por difracción de rayos X, a 2.8 Å de resolución, del Fab 26/9 (una IgG 2A) contra un epítopo peptídico de ocho residuos de la hemaglutinina (residuos del 101 al 108) del virus de la influenza HA1 (cepa X47)**
A) Se observa el anticuerpo en un modelo de *newcartoon* junto con una superficie de accesibilidad a solvente (en azul la cadena L y en rojo la cadena H), los residuos del anticuerpo que forman parte de la superficie de contacto con el péptido. El péptido está en un modelo de tubos y esferas en color verde; las esferas rojas y azules representan los átomos de oxígeno y nitrógeno, respectivamente. Dicha superficie contiene el paratopo de enlace al epítopo peptídico al cual es complementario geométrica y químicamente. **B)** Las interacciones de más energía entre el antígeno y el anticuerpo son los puentes de hidrógeno y los puentes salinos. En esta estructura se pueden observar al menos ocho puentes de hidrógeno (*líneas punteadas en color gris*) y un puente salino entre el aspártico, cinco del péptido y la arginina 316 del anticuerpo (*líneas punteadas en color azul*). Se observa una interacción de estabilización del mismo anticuerpo hacia la arginina 316 con el aspártico 97, el cual forma parte de otra interacción con el péptido mediante la tirosina 6 mediante un puente de hidrógeno. **C)** Se observa el anticuerpo en modelo de *newcartoon* y colores de estructura secundaria (amarillo: hebras beta; azul cyan y blanco: asas; azul oscuro: hélices 3-10) junto con la misma superficie de contacto del paratopo con su epítopo en una inclinación diferente. El paratopo está formado por las CDR que son las asas (en azul cyan y blanco) entre hebras beta (amarillo) de cada dominio variable. Las asas se pueden observar rodeando el péptido en **D)** desde la misma perspectiva, pero sin la superficie del paratopo (PDB ID.1FRG).

Variables que afectan la formación del complejo Ag-Ab

La formación del complejo Ag-Ab y su estabilidad pueden ser afectadas por variaciones en las constantes fisicoquímicas del medio, como el pH, la concentración del *buffer*, la fuerza iónica, la concentración del anticuerpo, la concentración del antígeno, el radio del complejo Ag-Ab, la presencia de solventes (detergentes y alcoholes) y la temperatura, principalmente. Los factores más relevantes para esta interacción son la temperatura, el pH y la fuerza iónica, aunque la presencia de solventes suele afectarla de modo considerable. Tanto la elevación de la concentración de sal como las variaciones de pH pueden interrumpir la unión del complejo Ag-Ab; lo anterior se logra por medio del debilitamiento de las fuerzas electrostáticas, entre éstas, puentes salinos y puentes de hidrógeno. Un método común utilizado para que un anticuerpo libere su antígeno es el incremento de la salinidad.

Empleo de anticuerpos como reactivos de separación e identificación

Con base en lo expuesto en este capítulo vale la pena explicar de manera breve algunas técnicas que emplean las propiedades de reconocimiento, discriminación y enlace de los anticuerpos. Las técnicas de inmunoprecipitación e inmunoaglutinación aprovechan la reacción antígeno-anticuerpo según condiciones particulares de la muestra. En seguida se describen las técnicas básicas empleadas con regularidad (inmunoprecipitación e inmunoaglutinación), aunque existen otras, más recientes, que utilizan las mismas propiedades de los anticuerpos. Muchas de estas técnicas consisten en el acoplamiento de anticuerpos con alguna matriz artificial sólida (p. ej., resinas y placas) o soluble (entre éstas, partículas esféricas de diversas tallas). Otras técnicas experimentales para investigación usan conjugados covalentes

booksmedicos.org

Recuadro 10-1. Reconocimiento antigénico cruzado mediado por anticuerpos

La infección por *Streptococcus pyogenes*, una bacteria grampositiva del grupo A, provoca una respuesta inmunológica contra las diferentes estructuras que constituyen dicha bacteria. Su virulencia está estrechamente relacionada con la presencia de la cápsula y con cepas ricas en proteína M. Entre los componentes de la cápsula destacan la mencionada proteína M, el ácido hialurónico y el ácido lipoteicoico. Además, la bacteria contiene multitud de moléculas, y cada una de las mismas tiene regiones de reconocimiento (epítopos) para los receptores específicos de antígeno de los linfocitos T y B. Así pues, la bacteria puede presentar cientos de epítopos, entre éstos, los epítopos hidrofílicos, rígidos y complejos, que son dominantes comparados con aquellos de menor complejidad y rigidez estructural. Cada proteína inmunogénica de la bacteria puede contener seis o siete epítopos inmunodominantes reconocidos por los receptores de antígeno (BCR) de las distintas clonas de linfocitos B. Asimismo, cada una de estas proteínas puede tener epítopos reconocidos por los receptores de antígeno (TCR) de los linfocitos T $CD4^+$ (cooperadores). Cabe decir que los epítopos proteicos bacterianos reconocidos por los linfocitos T son diferentes de los reconocidos por los linfocitos B. Mientras que los linfocitos B reconocen al epítopo tanto en la estructura primaria, secundaria o terciaria de la proteína, los linfocitos T $CD4^+$ sólo reconocen un epítopo peptídico lineal combinado con la molécula del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC-II) en la superficie de la célula presentadora de antígeno (APC). Es decir, para que el linfocito T reconozca el epítopo, la proteína debe ser procesada por la APC y presentada en las moléculas MHC-II. A diferencia de las proteínas, las estructuras oligosacarídicas y polisacarídicas tienen pocos epítopos, porque éstos se presentan en forma iterativa a lo largo de la molécula. En el caso de los glucolípidos, el epítopo reconocido por los linfocitos B se halla en la parte hidrofílica de la molécula; de manera similar, el epítopo del glucolípido reconocido por algunas poblaciones de linfocitos T corresponde a la porción sacarídica presentada por las moléculas CD1.

La infección por las bacterias de *Streptococcus pyogenes* encapsuladas tiene dos secuelas importantes: fiebre reumática y glomerulonefritis posestreptocócica. Ambas son poco frecuentes en la población humana que ha sido infectada, y dependen de las diferencias genéticas inherentes a la expresión de moléculas MHC y de la regulación de la respuesta inmunológica contra antígenos estreptocócicos. La fiebre reumática se caracteriza por miocarditis, artritis, eritema marginado, corea de Sydenham y nódulos subcutáneos, mientras que el rasgo principal de la glomerulonefritis posestreptocócica es el daño a los glomérulos renales.

Los anticuerpos que se forman durante la infección por estreptococos, y que perduran luego de que se ha eliminado a la bacteria, reconocen antígenos propios debido a una reacción cruzada. Es decir, hay un parecido estructural (mimetismo molecular) entre los componentes de la bacteria con las moléculas que se expresan en tejidos propios. En la fiebre reumática, la miocarditis es la manifestación que se presenta con mayor frecuencia. Los anticuerpos que se forman contra componentes de la pared celular estreptocócica reconocen de modo dominante la *N*-acetil-*O*-glucosamina (GlcNAc) en estructuras formadas por ramnosa en enlaces con GlcNAc (carbohidrato del grupo A); la razón es que hay un núcleo de ramnosas con enlaces O-glucosídicos alternativos 1, 2 y 1, 3 con la GlcNAc como residuo sacarídico terminal. La estructura tiene similitud con muchos glucoconjugados de membranas tisulares. Por reacción cruzada, los anticuerpos anti-GlcNAc reconocen un epítopo dominante conformado por la GlcNAc y una secuencia peptídica hallada en la laminina de la membrana de las células endoteliales de las válvulas cardiacas y en la membrana basal. Los anticuerpos contra GlcNAc también se unen a la tropomiosina, la miosina cardiaca y la vimentina.

Además de los autoanticuerpos, se detectan linfocitos T dirigidos contra un epítopo de la proteína M y por reacción cruzada reconocen un epítopo similar en la miosina del corazón. Los linfocitos T autorreactivos se infiltran en las válvulas del corazón a través del endotelio, que expresa VCAM-1; estas células endoteliales posiblemente son activadas por los anticuerpos antiGlcNAc. Los linfocitos T autorreactivos también reconocen la laminina dentro de la membrana basal y en la superficie de las válvulas del corazón. Cabe mencionar que la proteína M es una proteína inmunogénica del *Streptococcus pyogenes*, que se encuentra anclada

de anticuerpos con enzimas o los marcan con moléculas especiales como la biotina (capaz de enlazarse a la avidina) o cromóforos que les permiten acoplar algún mecanismo colorimétrico de detección.

Inmunoprecipitación

La inmunoprecipitación consiste en el uso de anticuerpos para seleccionar y separar de una muestra comple-

booksmedicos.org

a la membrana bacteriana y se extiende hasta quedar expuesta en la superficie capsular. Los estudios sobre la estructura de la proteína M cristalizada muestran dos cadenas peptídicas en conformación α-hélice enrolladas en forma espiral. Por otra parte, la laminina es una glucoproteína de la lámina basal compuesta por tres cadenas peptídicas en conformación α-hélice unidas en espiral con dominios homólogos a la miosina cardiaca y a la proteína M estreptocócica. El epítopo reconocido en la proteína M se considera la base de la reacción cruzada con la laminina y la miosina cardiaca.

También se sabe de la presencia de anticuerpos contra la colágena tipo I durante la fiebre reumática. Sin embargo, no se debe a la reacción cruzada, ya que no se ha encontrado un parecido estructural de la colágena I con antígenos estreptocócicos. Los anticuerpos anticolágena I parecen formarse por la exposición de colágena de las válvulas cardiacas durante el daño causado por los elementos efectores de la respuesta inmunológica.

La acción concomitante de los autoanticuerpos contra un epítopo que contiene GlcNAc y de los linfocitos T autorreactivos que reconocen un epítopo en la miosina conduce al daño de las válvulas cardiacas, con la consecuente pérdida de su función debido a la deformación que éstas sufren por la autorreactividad del sistema inmunológico. La lesión inflamatoria se establece en granulomas submiliares por la infiltración celular de histiocitos, células gigantes multinucleadas y fibroblastos.

Aunque en la glomerulonefritis posestreptocócica se acepta que el daño tisular es ocasionado por el depósito de complejos inmunes formados por anticuerpos antiestreptocócicos unidos a los antígenos estreptocócicos, recientemente se sugirió la existencia de anticuerpos contra la exotoxina B pirogénica y que se unen al endotelio de los glomérulos renales por reacción cruzada.

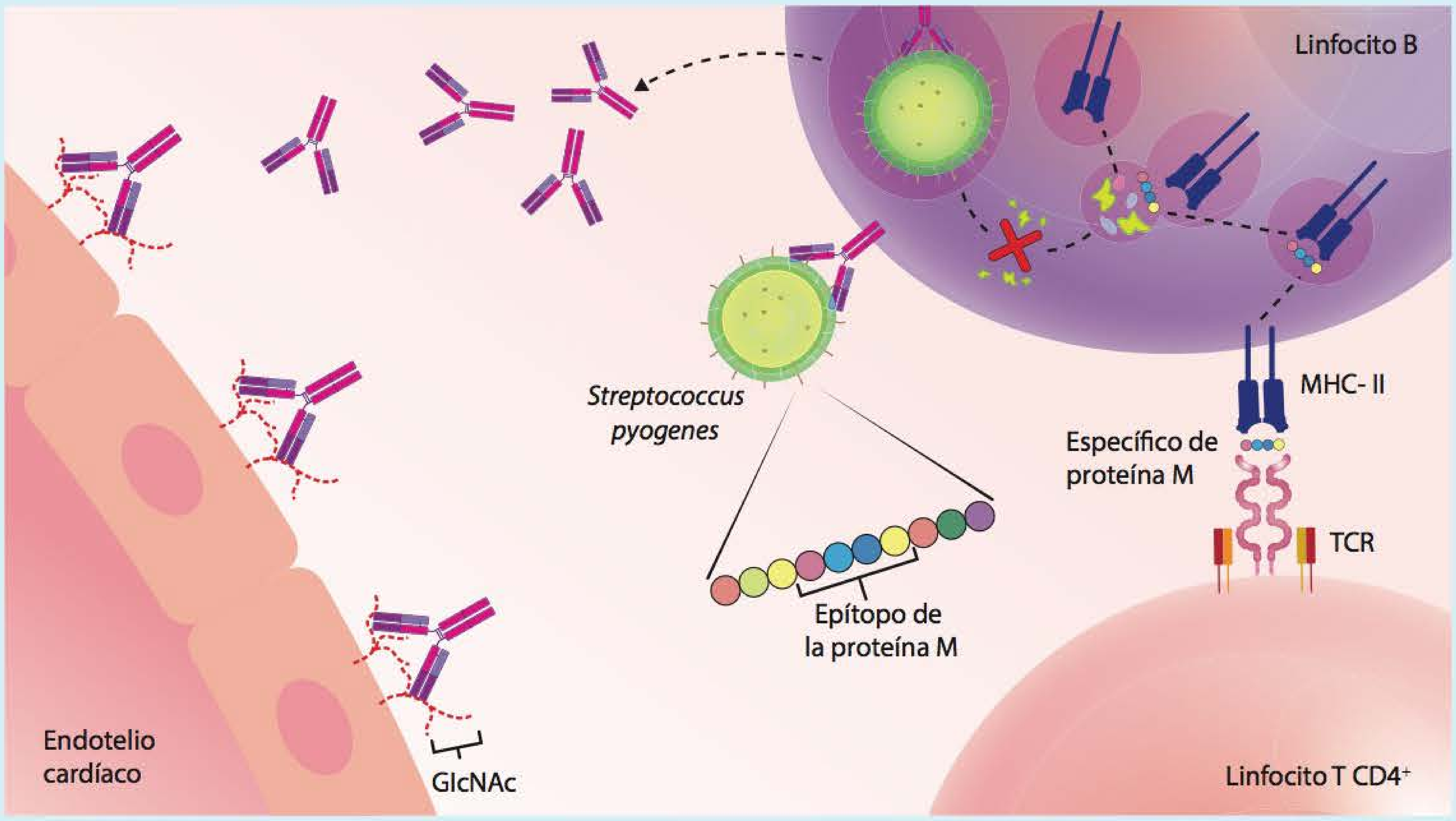


Figura 10-1-1. Modelo de reacción cruzada por interacción entre un linfocito B y un linfocito T CD4+ específicos de *Streptococcus pyogenes* La figura representa un linfocito B con su anticuerpo de membrana que reconoce un epítopo que contiene GlcNAc en la pared celular de *Streptococcus pyogenes*. El linfocito B mediante su anticuerpo de membrana internaliza la bacteria y, después de digerirla, un epítopo de la proteína M bacteriana es presentado al TCR de un linfocito T CD4+ mediante la molécula de histocompatibilidad de clase II. El linfocito T específico ayudará al linfocito B para su diferenciación en célula plasmática productora de anticuerpos contra el epítopo que contiene GlcNAc. Los anticuerpos contra GlcNAc reconocerán al epítopo sacarídico de la bacteria y por reacción cruzada también se unirán a un epítopo conformado por GlcNAc y una secuencia peptídica de la laminina expresada en las células endoteliales de las válvulas cardiacas. Por su parte, los linfocitos T CD4+ específicos de la proteína M estreptocócica también reconocen por reacción cruzada antígenos propios, como la laminina y la miosina cardiaca, lo que genera la autorreactividad.

ja un antígeno específico. La muestra, por lo general, es un lisado celular proveniente de una biopsia o de cultivos celulares, pero también puede ser cualquier líquido biológico, como plasma, suero u orina. Es posible que el antígeno sea un grupo funcional (alcohol, éster, cetona, etc.), un péptido, una proteína o incluso complejos de proteínas. El antígeno puede estar marcado con anterioridad con un precursor radiactivo, el cual fue adiciona-

booksmedicos.org

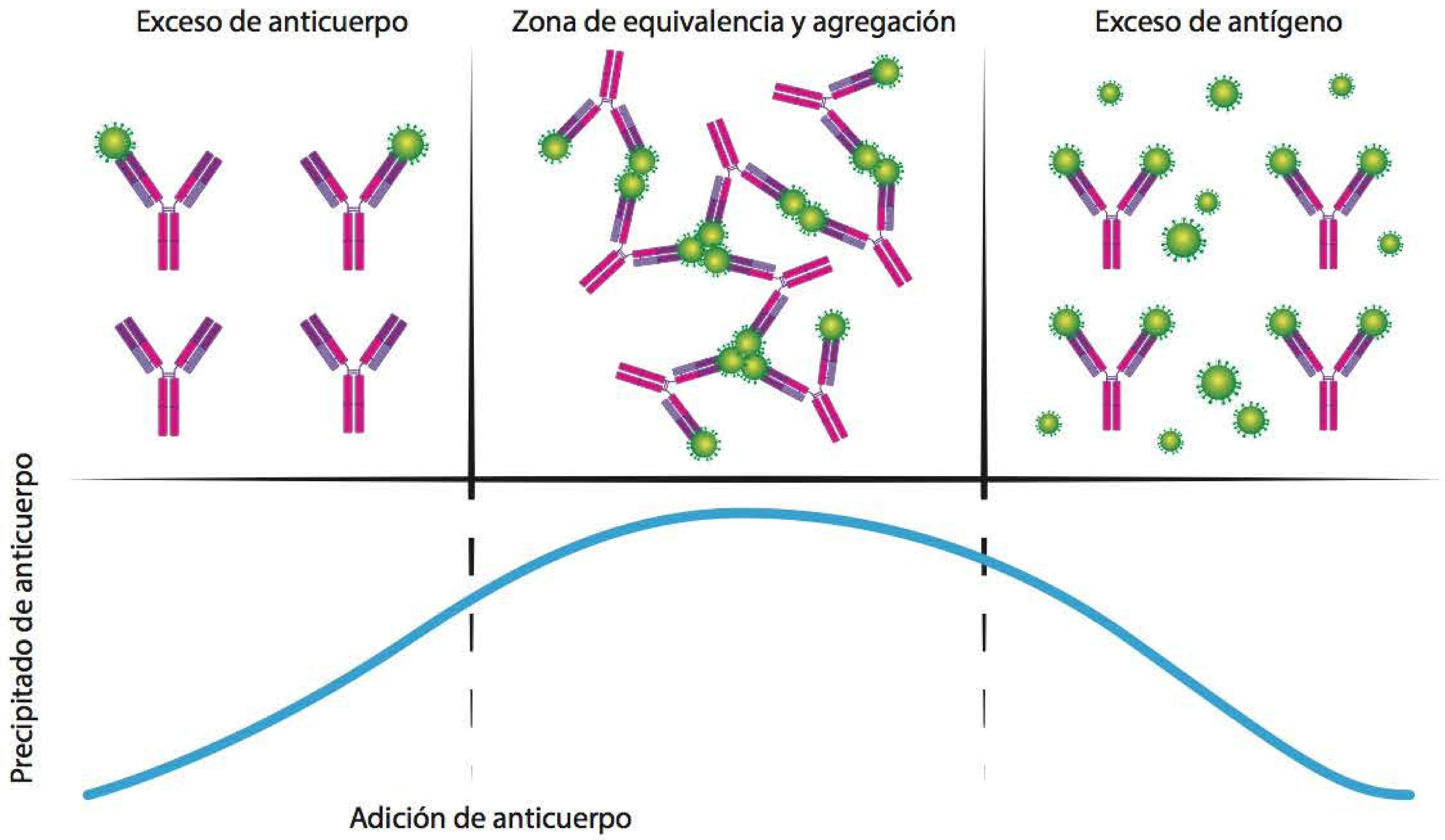


Figura 10-5.
La zona de equivalencia es el resultado de la adecuada relación de concentración de anticuerpos multivalentes y de antígeno. Esta relación de concentración genera una red de interacciones que permite a los anticuerpos agregar; dicha propiedad es usada por el sistema inmune para inmovilizar patógenos como bacterias o partículas virales. A bajas o altas concentraciones de antígeno sólo se observan pocos complejos Ab-Ag (sin ocupar por completo todos los paratopos de los anticuerpos), o bien una saturación de los paratopos que lleva a la solubilidad de los anticuerpos sin formar una densa red de interacciones, condición que no permite la agregación. Sin embargo, en ambos casos (alta y baja concentración de antígeno) se puede inducir la precipitación de los complejos Ab-Ag, por ejemplo mediante la centrifugación y el empleo de partículas de látex cubiertas con un segundo anticuerpo anti-anticuerpo.

do con anterioridad al cultivo celular e incorporado al antígeno, aunque no siempre es necesaria esta técnica adicional. La muestra requiere tener al antígeno soluble y disponible para ser capturado por el anticuerpo, por lo que las células son lisadas. Los anticuerpos se adicionan a la muestra y ésta se incuba para dar tiempo a la formación del complejo Ag-Ab. Después se somete al proceso de separación del complejo Ag-Ab mediante adsorción en una fase sólida que presenta proteínas que unen anticuerpos (como las proteínas A o G, ambas proteínas de superficie de estafilococos que unen anticuerpos por la región Fc). La proteína A es ampliamente usada por su preferencia a unirse a todas las subclases de las IgG, pero también se puede unir a otros anticuerpos; también es posible utilizar en la fase sólida anticuerpos anti-anticuerpo que reconocen la región Fc de las IgG. Luego la fase sólida es lavada y sometida a algún proceso que permita cuantificar el antígeno capturado.

La inmunoprecipitación es muy utilizada tanto en investigación como en aplicaciones clínicas; suele emplearse junto con otras técnicas, como la electroforesis y el *western blot* o el *dot blot*. La inmunoprecipitación es separada por electroforesis en gel de poliacrilamida desnaturalizante y después inmovilizada por electrotransferencia (*western blot*) a un tipo de fase sólida que emplea membranas sintéticas. La inmovilización en membranas permite realizar mediciones analíticas de la detección de antígenos proteínicos específicos en una muestra biológica, mediante el uso de anticuerpos marcados, por lo regular con HRP (del inglés *Horse Radish Peroxidase*, o peroxidasa de rábano).

Inmunoaglutinación

La inmunoaglutinacion es, de algún modo, similar a la inmunoprecipitación. Funciona bajo los mismos principios, pero la diferencia consiste en la localización del antígeno. En la inmunoprecipitación la condición es que el antígeno esté libre y soluble para que se genere la precipitación; en la inmunoaglutinación los antígenos forman parte de la superficie de alguna partícula, ya sean células (leucocitos, glóbulos rojos o bacterias), partículas subcelulares (plaquetas) o partículas artificiales (látex), y la interacción con sus anticuerpos conduce a la aglutinación. La aglutinación funciona mejor cuando la partícula blanco

booksmedicos.org

tiene altas cantidades de antígenos en su superficie. En este sentido, los anticuerpos con mejores prestaciones para la inmunoaglutinación son las IgM, por tener una valencia más alta que las IgG. El uso de IgG debe ir acompañado de alguna estrategia que permita la aglutinación, como el uso de partículas de látex recubiertas de IgG empleadas para atrapar antígenos solubles y luego el uso de IgM para inducir la aglutinación. La determinación del grupo sanguíneo y el factor Rh se realizan mediante esta técnica.

Resumen

En los últimos 20 años la ciencia ha demostrado que los organismos vivos son sistemas altamente complejos y formados de una serie de componentes básicos funcionales que realizan una amplia gama de tareas. Entre estos componentes básicos funcionales se encuentran en su mayoría las proteínas, uno de los elementos más abundantes en el citosol, en las membranas de los compartimientos subcelulares y en la superficie celular. Las proteínas se encargan de llevar a cabo funciones muy relevantes, entre éstas la interacción con el medio, así como funciones de comunicación, supervivencia, alimentación, reproducción y, por supuesto, defensa. Sería injusto decir que las proteínas lo hacen todo por sí solas cuando en realidad están asistidas por un enorme número de moléculas accesorias (lípidos, carbohidratos, metales, etcétera) que hacen posible un mayor número de funciones. Sin embargo, sí es posible decir que hacen *casi* todo, excepto almacenar y transferir información genética (funciones exclusivas del DNA y el RNA), aunque también participan en dichos procesos. Entre los grupos de proteínas más estudiados en el mundo desde el último tercio del siglo XX se encuentran los anticuerpos: las proteínas del sistema inmunológico de los cordados que poseen la increíble propiedad de identificar, discriminar y enlazar los antígenos con la finalidad de atraparlos para su eliminación (algunos de los tipos más antiguos de anticuerpos conocidos son las IgM de los agnatos).

En este capítulo se aborda el conocimiento básico sobre las características y los mecanismos de la reacción antígeno-anticuerpo, así como las características fisicoquímicas que tienen las superficies de enlace tanto de uno como de otro. El enfoque es molecular desde el punto de vista de la función del anticuerpo y su relación con la estructura atómica, aunque sólo se tratan los fenómenos asociados al reconocimiento y enlace de los dominios variables, y se dejan de lado los mecanismos moleculares asociados con los dominios constantes de los anticuerpos. Se tratan temas como la valencia, la especificidad, la afinidad, la avidez y las variables fisicoquímicas del medio que afectan la formación del complejo antígeno-anticuerpo.

Asimismo, se explica la forma en que pueden emplearse los anticuerpos como reactivos de separación e identificación de moléculas en muestras de origen biológico, cuyo único límite consiste en la imaginación acerca del uso adecuado y utilitario de los anticuerpos, en especial los monoclonales.

Las ilustraciones científicas fueron amablemente donadas por el Dr. Rodrigo Arreola y construidas mediante el programa "VMD – Visual Molecular Dynamics" desarrollado por Theoretical and Computational Biophysics Group de la Universidad de Illinois at Urbana-Champaing, como herramienta gráfica para la comunidad científica (Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K., "VMD - Visual Molecular Dynamics", J. Molec. Graphics, 1996, vol. 14, pp. 33-38.) http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/"

PDB 1IYT: Crescenzi O, Tomaselli S, Guerrini R, Salvadori S, D'Ursi A, Temussi PA, Picone D. Solution structure of the Alzheimer amyloid β-peptide (1-42) in an apolar microenvironment. Similarity with a virus fusion domain. European Journal of Biochemistry. 2002;269,5642–5648.

PDB 2LFM: A partially folded structure of amyloid-beta(1-40) in an aqueous environment. Vivekanandan S, Brender JR, Lee SY, Ramamoorthy A. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2011;Jul 29;411(2):312-316.

PDB ID 1FRG: Churchill ME, Stura EA, Pinilla C, Appel JR, Houghten RA, Kono DH, Balderas RS, Fieser GG, Schulze-Gahmen U, Wilson IA. Crystal structure of a peptide complex of anti-influenza peptide antibody Fab 26/9. Comparison of two different antibodies bound to the same peptide antigen. Journal Molecular Biology. 1994;26;241(4):534-556.

Lecturas sugeridas

Nikoloudis D, Pitts JE, Saldanha JW. A complete, multilevel conformational clustering of antibody complementarity-determining regions. *Peer J*. 2014;2:e456.

Torres M, Casadevall A. The immunoglobulin constant region contributes to affinity and specificity. *Trends in Immunology*. 2008;29(2):91-97.

Reverberi R, Reverberi L. Factors affecting the antigen-antibody reaction. *Blood transfusion*. 2007;5(4):227-240.

Yin J, Beuscher AE 4th, Andryski SE, Stevens RC, Schultz PG. Structural plasticity and the evolution of antibody affinity and specificity. *Journal of Molecular Biology*. 2003;330(4):651-656.

Manivel V, Sahoo NC, Salunke DM, Rao KV. Maturation of an antibody response is governed by modulations in flexibility of the antigen-combining site. *Immunity*. 2000;13(5):611-620.

booksmedicos.org

Capítulo 11

Moléculas de reconocimiento antigénico y coestimuladoras

EDGAR ZENTENO GALINDO • EDA P. TENORIO ZUMÁRRAGA

INTRODUCCIÓN

Contenido del capítulo

- Reconocimiento antigénico en el linfocito T
- Estructura del TCR
- Estructura del CD3 y su relación con el TCR
- Presentación de antígenos no proteínicos en el contexto molecular del CD1
- Reconocimiento antigénico por el linfocito B
- Señalización en linfocitos B y T
- Regulación de la expresión entre las moléculas accesorias
- Modulación de la respuesta inmunológica a través de anticuerpos monoclonales terapéuticos
- Lecturas sugeridas

En la respuesta inmunológica adaptativa existen receptores para antígenos provenientes de proteínas intactas, antígenos procesados presentados en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *Major Histocompatibility Complex*) y antígenos no peptídicos presentados por el CD1; dichos antígenos serán reconocidos por el BCR (receptor de linfocitos B), por el TCR (receptor de linfocitos T) alfa-beta y el TCR gamma-delta, respectivamente. El reconocimiento antigénico por medio de cualquiera de dichos receptores no es suficiente para la modulación efectiva de la respuesta inmunológica, pues para que los linfocitos se activen y realicen de manera apropiada cualquiera de sus funciones efectoras necesitan una segunda señal de alguna de las diversas moléculas de coactivación; dicha señal depende de la estirpe celular y de su estadio de maduración.

RECONOCIMIENTO ANTIGÉNICO EN EL LINFOCITO T

El TCR es la molécula que en los linfocitos T se encarga del reconocimiento de los epítopes de antígenos presentados en el contexto molecular del MHC. También es primordial para el proceso de selección positiva y negativa durante el desarrollo de los múltiples linajes de linfocitos T en el timo. Existen otras moléculas correceptoras de superficie, como el CD4 y CD8, específicas para el reconocimiento del MHC-II y MHC-I, respectivamente (Figura 11-1), y otras que están involucradas en ambos linajes de linfocitos T en mecanismos de coactivación o coinhibición. El reconocimiento del MHC /péptido por el TCR provoca la activación celular, lo que induce varios programas funcionales en los linfocitos T que pueden llevar tanto a la síntesis de factores de crecimiento como a la de sus receptores específicos, y también a la proliferación celular, selección clonal, apoptosis y producción de citocinas, quimiocinas y perforinas.

booksmedicos.org

Una vez en la circulación, o durante su migración a diversos tejidos, el linfocito T interactúa con distintos tipos celulares, sobre los cuales puede reconocer antígenos exógenos. Las APC (células presentadoras de antígeno) con las que interactúa el linfocito T procesaron ya proteínas antigénicas y expresan en su superficie celular numerosos epítopos, que formarán un complejo con el MHC. Los péptidos que son reconocidos por los linfocitos T deben tener una estructura secundaria en α-hélice, caracterizada por aminoácidos polares. Se ha determinado que la mayoría de los péptidos antigénicos presentados por MHC son anfipáticos, con una porción hidrofílica y otra hidrofóbica; dichas porciones interactúan de manera simultánea con el complejo TCR/CD3 y el MHC, respectivamente. Por esta razón, la asociación MHC/péptido antigénico-TCR es un proceso dinámico que depende de complejas interacciones célula-célula previas al contacto que generará la activación celular.

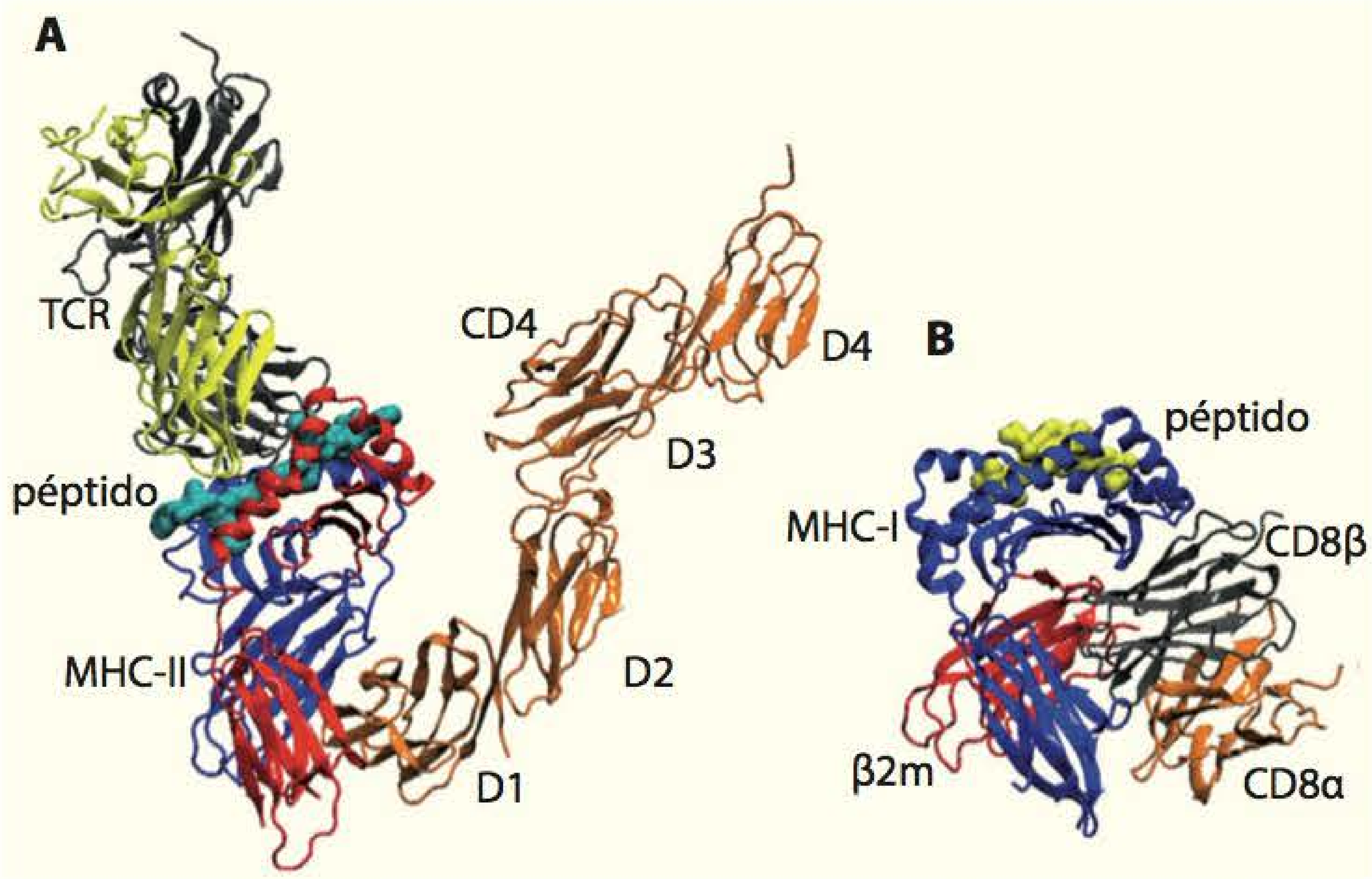


Figura 11-1. Presentación antigénica en el contexto molecular del MHC-I y II al receptor de linfocitos T (TCR) αβ de linfocitos T CD4+ o CD8+.
A) El dominio D1 del CD4 reconoce principalmente residuos del dominio β2 e indirectamente del dominio α2 del MHC-II contactando así ambas cadenas del MHC-II (PDB ID. 3T0E). **B)** Un sitio localizado entre las cadenas α y β del CD8 se enlaza con el dominio α3 del MHC-I (PDB ID 1AKJ).

Estructura del TCR

El TCR es un heterodímero estricto, está formado por dos subunidades proteínicas integrales de membrana que pueden ser de tipo alfa-beta o gamma-delta; estas cadenas pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas y las unen puentes disulfuro. Todos los componentes del TCR son proteínas integrales de membrana y están formados por un dominio N-terminal extracelular, un dominio transmembranal y un dominio citoplasmático C-terminal (Figura 11-2). La mayor parte de los linfocitos T en circulación o en los órganos linfoides secundarios expresan un TCR tipo alfa-beta, mientras que la variante gamma-delta del TCR se expresa en un bajo porcentaje de linfocitos T, distribuidos particularmente en tejidos linfoides asociados a mucosas. Dichas cadenas participan de manera relevante en la respuesta a antígenos de origen no proteínico que no han sido procesados ni presentados por el MHC, sino presentados en el contexto de la molécula CD1.

La cadena TCRα contiene oligosacáridos con ácido siálico y está formada por un dominio extracelular constituido por una región variable y dos cisteínas implicadas en los puentes disulfuro; una región de unión y una región constante que también contiene dos cisteínas indispensables para los puentes disulfuro intracatenarios. El dominio transmembranal contiene aminoácidos básicos, implicados en la formación del enlace iónico con las cadenas del complejo CD3, y el dominio intracelular comprende sólo cinco aminoácidos. La cadena beta del TCR es una proteína con estructura similar a la cadena alfa; también está glucosilada, consta de un péptido líder y está compuesta en la porción extracelular por una región variable, una de unión y otra constante que posee cuatro cisteínas. El dominio transmembranal está conformado por una región hidrofóbica con un residuo básico de lisina que crea un enlace iónico con el CD3. La porción intracelular la constituyen sólo cinco aminoácidos. La estructura de las cadenas alfa y beta guarda homología secuencial con los dominios de las inmunoglobulinas.

Al igual que ocurre en los anticuerpos, los genes que codifican para las cadenas alfa-beta y gamma-delta del TCR se forman a partir de la unión de elementos génicos separados. El reordenamiento génico es el proceso por el cual se genera la diversidad de los anticuerpos y del TCR; depende tanto de la expresión de RAG1, RAG2 y de la desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) como de la presencia de secuencias de DNA específicas adyacentes a los segmentos génicos de reordenamiento. El sitio del TCR que reconoce los determinantes antigénicos está codificado por el producto de la recombinación de segmentos VDJ para la cadena beta o la delta, lo mismo que por los segmentos VJ de los genes *alfa* y *gamma* de las cadenas del TCR. Al igual que para la diversidad de anticuerpos, la diversidad de genes para el TCR se incrementa gracias a la adición de nucleótidos en los segmentos génicos; esta adición es catalizada por la TdT y no requiere una plantilla de DNA. Las regiones de cada molécula del TCR que interactúan con los determinantes antigénicos se denominan regiones

booksmedicos.org

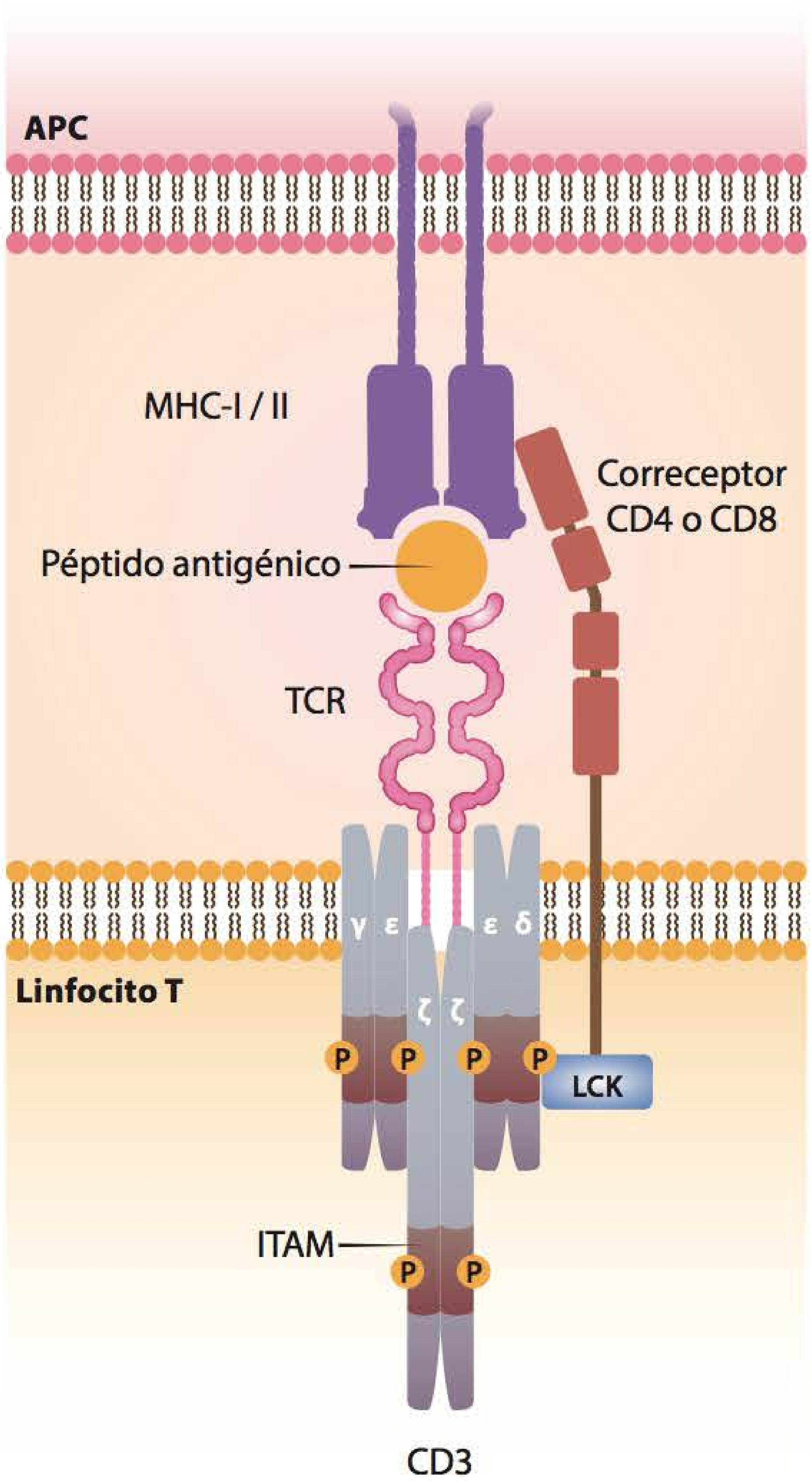


Figura 11-2. Organización del complejo CD3/TCR.
Las cadenas αβ del TCR se encuentran asociadas al CD3. El CD3 está formado por tres cadenas denominadas δ, ε y γ, las cuales están unidas entre sí de manera covalente. Cuando el TCR reconoce a su antígeno en el contexto del MHC, son las cadenas del CD3 las encargadas de la transmisión de la señal debido a sus regiones ITAM (rojo). La estabilidad de la señal se incrementa por la presencia de un correceptor, ya sea CD4 o CD8.

determinantes de complementariedad o CDR. En la interacción con el péptido presentado por el MHC participan tres CDR; el CDR3 se une al péptido mientras que el CDR1 y CDR2 estabilizan su unión al MHC. Este proceso ocurre en los linfocitos preT en el timo, y en cuanto la secuencia de cada TCR queda organizada se mantiene sin cambios y no desarrolla hipermutaciones somáticas (véase Figura 11-1).

La organización génica de la cadena TCRα y delta se encuentra en el cromosoma 14; el gen *alfa* se puede dividir en cuatro regiones (3′→5′), una región constante que se reparte en cuatro exones y que codifica para la región constante de la cadena (Cα); una serie de segmentos de unión (J); segmentos que codifican para las secuencias variables de la cadena Vα, y la región en que se encuentran los genes *V*(D) *J* del TCRδ localizada entre los segmentos génicos Vα y Jα. El gen *TCR*β que se encuentra en el cromosoma 7 posee dos genes constantes, usados de forma intercambiable en todos los tipos de linfocitos T, denominados Cβ1 y Cβ2. Están repartidos en cuatro exones que codifican el dominio constante y una porción del péptido de unión, la región bisagra y la cisteína de unión entre las cadenas alfa y beta, el dominio transmembranal y el dominio citoplasmático, respectivamente. La organización genética de los *loci* del TCRγ se localiza también en el cromosoma 7; esta región la constituye una serie de 14 genes variables, seguida de dos segmentos diferentes de genes *J-C*. La diversidad de combinaciones generadas es muy limitada. Además, una de las regiones constantes es defectiva y podría eliminar uno de los genes *V*γ, lo que genera una molécula que no es funcional; una característica de la región constante es que en el segundo exón se ha perdido el residuo de cisteína que está implicado en la formación del puente disulfuro intercatenario.

Para generar diversidad en los genes del receptor de linfocitos T intervienen diversos factores, como la unión aleatoria de los múltiples segmentos de los genes de la línea germinal, la diversidad de unión que resulta de una fusión imprecisa entre los distintos segmentos genéticos (lo que provoca deleciones y adiciones de nucleótidos y da origen así a una diferencia en el número de aminoácidos), la asociación al azar de las subunidades peptídicas que constituyen el receptor y, por último, la multiplicidad de los genes variables V. A consecuencia de la recombinación de estos factores se podrían generar hasta 5 000 tipos distintos de cadenas alfa y más de 500 cadenas beta, que tienen el potencial de formar 2.5 millones de combinaciones del TCR V(D) J. En contraste con las inmunoglobulinas, los genes del TCR no parecen diversificarse mediante mutaciones somáticas de los genes reordenados, quizá debido a la necesidad de crear dominios que serán específicos en la molécula del MHC y que generan superficie de contacto con los denominados histotopos y los paratopos. Estas características son esenciales para el correcto despliegue de la activación de los linfocitos T, de tal forma que, por estas características, el MHC de una APC de un individuo difícilmente sería reconocido por el TCR de las células de otro individuo, aunque ambos reconocieran un epítopo semejante.

booksmedicos.org

Estructura del CD3 y su relación con el TCR

Asociados con las dos cadenas alfa-beta o con las cadenas gamma-delta del TCR, se encuentra un grupo de moléculas monomórficas de membrana denominado de manera colectiva CD3, que conforma el complejo TCR/CD3. El CD3 es la porción invariante del complejo; está formado por al menos tres monómeros unidos no covalentemente (denominados delta, épsilon y gamma) (Figura 11-2). Cuando ocurre el reconocimiento antigénico entre el TCR y la molécula MHC que presenta al antígeno, el complejo TCR/CD3 se encarga de transmitir la señal de reconocimiento al desencadenar una cascada de reacciones bioquímicas en el citoplasma de la célula T, lo que da lugar al proceso de activación.

La cadena CD3δ es una glucoproteína constituida por tres dominios bien diferenciados: un dominio extracelular que lleva dos oligosacáridos unidos, un dominio transmembranal y un dominio intracitoplasmático. La cadena CD3γ es una glucoproteína de estructura similar al CD3δ y se cree que su función es fundamentalmente estructural y/o de interacción con otros correceptores, como el CD2, CD4 o CD8. Los genes que codifican para el CD3γ y CD3δ se encuentran muy próximos en casi todas las especies. En humanos, ambos genes se localizan en el brazo largo del cromosoma 11; el gen *CD3*γ está constituido por cinco exones y el gen *CD3*β tiene siete exones. Las uniones exón-intrón están localizadas en posiciones homólogas en los dos genes, excepto porque el gen *CD3*γ contiene dos exones adicionales. Una característica del gen *CD3*δ es que posee un alto nivel de conservación de la secuencia de nucleótidos. La cadena CD3ε es una proteína no glucosilada constituida por tres dominios: extracelular, transmembranal (que es hidrofóbico) e intracitoplasmático. Al igual que ocurre en el caso del CD3δ, el CD3ε posee un ácido aspártico en posición 115 que participa en enlaces de tipo iónico transmembranal en la porción intracelular. El gen *CD3*ε está constituido por nueve exones, dos de los cuales son inusualmente pequeños.

Al complejo CD3 se le asocia un homodímero intracitoplasmático formado por las proteínas zeta-zeta, también conocido como CD247. La cadena zeta posee una estructura distinta de los otros péptidos del complejo CD3, ya que su dominio intracelular es de mucho menor tamaño que el extracelular. Es una proteína de 18.6 kDa y el gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 1; contiene seis tirosinas en el dominio intracelular que se fosforilan por la acción de cinasas Zap70 cuando el TCR se activa. El segmento transmembranal de la cadena zeta es requerido tanto para su expresión como para la transducción de señales. La subunidad zeta se encuentra asociada al TCR formando un homodímero zeta-zeta o, con menor frecuencia, un heterodímero unido a otra proteína, llamada h, que proviene del mismo gen zeta como resultado de la edición alternativa. Al igual que el CD79, el dominio citoplasmático de todas las cadenas que forman el CD3 (gamma, delta, épsilon) y la cadena zeta contiene motivos fosforilables o ITAM ricas en tirosinas y susceptibles de ser fosforiladas en el proceso de transducción de señales de activación hacia el interior celular.

Presentación de antígenos no proteínicos en el contexto molecular del CD1

El CD1 es una familia de moléculas que reconoce antígenos lipídicos, pues tiene sitios específicos que interactúan con los ácidos grasos a través de sus grupos alquilo. Al mismo tiempo, el CD1 expone los dominios lipídicos terminales para ser reconocido por el TCRγδ. Éste último se expresa en 5% de linfocitos T periféricos, principalmente en la piel y el intestino; se encuentra también en una población minoritaria de linfocitos T que carece de las moléculas CD4 y CD8, en una pequeña proporción de timocitos. El TCRγδ juega un papel relevante en las enfermedades autoinmunes, ya que en tales patologías se observa un aumento del número de este subtipo celular en la sangre periférica. El grupo de linfocitos que expresa el TCRγδ también posee actividad efectora, ya sea como linfocitos Th $CD4^+$ o Tc $CD8^+$, y reconoce los antígenos presentados en el contexto molecular de CD1 en diversos grupos celulares, que incluyen macrófagos, células dendríticas, células NK, linfocitos B y linfocitos NKT, por lo que participan de manera importante tanto en la respuesta innata como en la adaptativa. El reconocimiento del CD1, en especial por las cadenas invariantes del TCR de los linfocitos, tiene un papel relevante en la respuesta antimicrobiana, la respuesta inmunológica antitumoral y, al parecer, en la regulación del balance entre la tolerancia y la autoinmunidad.

Las moléculas CD1 fueron las primeras en ser identificadas con anticuerpos monoclonales producidas a partir de timocitos humanos y que reconocen linfocitos, por lo que fueron designadas como CD1

booksmedicos.org

Recuadro 11-1. Enfermedades asociadas al complejo TCR/CD3

Los linfocitos T constituyen una población policlonal en la que están representadas, en proporciones equivalentes, todas las regiones V de las cadenas TCRα y TCRβ. Sin embargo, las diferencias en la configuración de los genes del receptor del MHC o en la selección intratímica pueden afectar el repertorio de linfocitos T, lo que provoca la reducción de algunas clonas y el aumento de los niveles de otras. Tales alteraciones pueden detectarse al analizar la expresión de las regiones V de las cadenas alfa y beta de estas células, y se ha demostrado que se asocian a ciertas enfermedades autoinmunes, como la artritis experimental inducida por colágeno.

Se han descrito diversas enfermedades causadas por deficiencias que afectan de forma selectiva una o varias moléculas del complejo TCR/CD3, conocidas como defectos estructurales; o bien, provocadas por un defecto en la transmisión de la señal de activación al interior de la célula que provoca deficiencias funcionales primarias o secundarias. Estas deficiencias producen alteraciones en el sistema inmunológico: disminución del número de linfocitos, inhibición de la proliferación celular, reducción de la síntesis de citocinas, etcétera. Las consecuencias clínicas que se derivan de estos defectos son variadas y más o menos graves; lo que más se observa son infecciones recurrentes y, a veces, enfermedades autoinmunes.

Hasta el momento, se han descrito tres deficiencias en humanos que afectan el complejo CD3 o sus proteínas asociadas, como el CD3-γ, CD3-ε y las cinasas de tipo Zap-70. En los enfermos con déficit de las cadenas CD3-γ y CD3-ε hay disminución del número de moléculas de membrana del complejo TCR/CD3: 50% para la deficiencia de CD3-γ y 90% para el CD3-ε, lo que sugiere que la cadena épsilon es la más relevante para la conformación del complejo, aunque es factible que las CD3-γ y CD3-ε sean alternativas y suficientes para que el CD3 se transporte a la membrana. Se han identificado también defectos secundarios del reconocimiento a través del TCR/CD3. Por ejemplo, algunos virus pueden producir efectos patogénicos directos en el sistema inmunológico al interferir en la transducción de señales por el TCR/CD3. Se demostró que algunos virus infectan linfocitos T humanos, entre otros el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el citomegalovirus (CMV), el herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6) y el virus del sarampión. También se sabe que algunos tumores inducen inmunodeficiencias secundarias de los linfocitos T, además de alteraciones estructurales en el complejo CD3.

(*cluster* de diferenciación) en el Primer Simposio Internacional sobre Marcadores de Diferenciación de Leucocitos. Los genes *CD1* tienen una organización semejante a la de la molécula del MHC-I y codifican una proteína integral de membrana tipo 1 formada por los dominios alfa1, alfa2, y alfa3. En humanos los genes *CD1* se encuentran en el cromosoma 1 y codifican a una familia de cinco proteínas denominadas CD1a, CD1b, CD1c, CD1d y CD1e; la CD1e es la menos estudiada.

De la misma forma que ocurre con el MHC-I, los polipéptidos CD1 son expresados como heterodímeros compuestos de una cadena CD1 pesada con tres dominios unidos de forma no covalente a la beta2-microglobulina. La cadena pesada de CD1 tiene una masa molecular relativa (Mr) de 49, 45 y 43 kDa para CD1a, b y c, respectivamente, y las diferencias en la Mr se deben al número de secuencias oligosacarídicas con enlaces glucosídicos de tipo N colocadas durante las modificaciones postraduccionales, ya que la estructura polipeptídica es de 33 kDa para todas las formas de CD1. La proteína CD1d es expresada en la membrana como una cadena de 49 kDa asociada con la beta2-microglobulina. Aunque se desconoce el significado biológico de la asociación con la beta2-microglobulina, esta unión es aparentemente necesaria para la correcta expresión del CD1, ya que existen diversos trabajos que confirman que en ausencia de la beta2-microglobulina las moléculas CD1 no se expresan en la membrana celular.

Los análisis estructurales de las moléculas CD1d, CD1b y CD1a, que son las mejor descritas, indican que el sitio de interacción con los antígenos en el CD1b es el más extenso, con un volumen estimado de 2 200 Å para CD1a, de 1 300 Å para CD1b y de 1 650 Å para CD1d. La organización estructural del CD1b le permite interactuar con 76 moléculas de carbono; sin embargo, el sitio del CD1a sólo puede interactuar con 36 carbonos, lo que confirma que la diferente organización estructural para cada CD1 influye de forma relevante en la especificidad y la capacidad para interactuar con antígenos lipídicos de diversas tallas y composición. Algunos de los antígenos presentados por estas moléculas ya han sido caracterizados e incluyen diversos lípidos identificados en las paredes celulares de la micobacteria, como el ácido micólico, los ácidos

booksmedicos.org

grasos alfa y beta hidroxilados de cadena larga, la glucosa-monomicolato (GMM), el manosil-fosfatidilinositol y la lipoarabinomanana (LAM). De forma más específica, se sabe que las moléculas CD1c presentan a los linfocitos T la manosil-β-1-fosfoisoprenoide micobacteriana, que es un glucofosfolípido que contiene un fragmento lipídico corto, y que el CD1a reconoce un lipopéptido (didehidroximicobactina) de *Mycobacterium tuberculosis*. Algunos lípidos microbianos y antígenos de tipo lipopéptido son presentados por CD1a, CD1b y CD1c, y se ha sugerido que en el modelo murino CD1d reconoce glucoproteínas unidas a glucosilfosfatidillinositol (GPI) de *Plasmodium* o *Trypanosoma*. En este mismo sentido, existen evidencias en los mamíferos de que el CD1 presenta lípidos propios, que incluyen fosfolípidos ubicuos como el fosfatidilinositol, la fosfatidiletanolamina y el fosfatidilglicerol, lo que eventualmente puede generar la activación de linfocitos autorreactivos. Los esfingolípidos que contienen oligosacáridos (por ejemplo, el gangliósido GM1 que se encuentra en especial en el tejido nervioso) son presentados por el CD1b a los linfocitos T. El gangliósido GD3, que constituye el principal componente de los glucolípidos de tumores de origen neuroectodérmico como los melanomas, es presentado a los linfocitos T por el CD1d. Diversos sulfátidos, lo mismo que los esfingolípidos que forman parte importante de los lípidos en el cerebro de los mamíferos, son ésteres de sulfato betagalactosilceramida y pueden ser presentados por el CD1a, CD1b o CD1c a los linfocitos Tγδ, lo que sugiere que el mismo tipo de estructura lipídica podría ser presentado por diferentes moléculas CD1.

El CD1d humano presenta alfagalactosilceramida (alfaGalCer) a los linfocitos T; las alfaGalCer están conformadas de una base de esfingosina y tienen unida una piranosa, a su vez unida por enlaces tipo O-glicosídicos a la cadena lipídica. De esta forma pueden formar complejos con gangliósidos GM2 y con fosfatidilinositol. Estudios realizados para identificar la especificidad del reconocimiento de los antígenos que presenta el CD1 al TCRγδ han permitido identificar que el CD1 soporta modificaciones en el carbono 4 de la hexosa, de tal forma que es posible que el CD1 presente antígenos que contengan glucosa o galactosa. Sin embargo, no es posible que presente a otro isómero como manosa. Además, la posición del carbono anomérico es esencial, porque el carbono 1 de una hexosa debe ser presentado específicamente en posición alfaanomérica, pues las formas anoméricas beta no son reconocidas en el contexto del CD1. De igual manera, el contexto menos hidrofóbico que se puede generar por la adición de un carbohidrato al antígeno para ser presentado (por ejemplo, la adición de una galactosa en la alfa-GalCer, tal como la alfa-Gal(1,2)GalCer), no genera respuesta en el linfocito T que ha interactuado con la molécula CD1d, lo que indica el alto nivel de especificidad de la interacción entre el TCR y el CD1.

La expresión del CD1a, CD1b o CD1c ha sido identificada tanto en procesos no infecciosos, como en enfermedades autoinmunes. Algunos macrófagos presentes en lesiones agudas o crónicas de inflamación, provocadas por desmielinización, neuropatías y vasculopatías, expresan CD1a y CD1b, lo que podría explicar la infiltración de linfocitos T a la zona de los nervios periféricos. Asimismo, los astrocitos del sistema nervioso central expresan CD1b en las placas de las lesiones agudas o crónicas de la esclerosis múltiple. Se han aislado lípidos de tipo gangliosídico o sulfatídico de tales tejidos, lo que sugiere la participación específica del reconocimiento por CD1b de estos componentes en la patogénesis de esta enfermedad autoinmune organoespecífica. Hallazgos similares se identificaron en células dendríticas que expresan CD1a y CD1c en el líquido sinovial en enfermedades reumáticas; en lesiones por psoriasis se han identificado CD1b y CD1c, en tanto que CD1a y CD1c son reconocidos por linfocitos T que se han infiltrado en la enfermedad de Sjögren.

En el caso del antígeno alfaGalCer, que es presentado en el contexto de CD1d a los linfocitos T, cabe señalar que se le han atribuido efectos antitumorales contra tumores de diferentes orígenes y sus metástasis, incluidos melanomas; tumores de colon, pulmón, próstata y mama; carcinoma de células renales y linfomas. Esto se debe a que la activación de linfocitos T por CD1d a través del reconocimiento de alfaGalCer genera la síntesis y secreción de IFN-γ, lo mismo que la regulación positiva de la expresión de CD154 (CD40L) en los linfocitos T específicos para CD1d; luego este proceso promueve la producción de IL-12, la cual (al parecer junto con el IFN-γ secretado por los linfocitos T) favorece la activación de células NK y linfocitos Tc ($CD8^+$) que funcionan en forma directa como efectores antitumorales.

En el caso del CD1e, aunque su función no ha sido identificada por completo, se demostró que el proceso de interacción con antígenos micobacterianos del tipo manosilados (por ejemplo el fosfatidilmioinositol (PIM) que estimula los linfocitos T a través del CD1b), sólo es posible después de que el PIM sufre una digestión parcial, que elimina la porción de las estructuras oligomanosídicas por alfamanosidasas lisosomales, para lo cual se requiere la participación del CD1e soluble. Dicha participación se confirmó utilizando CD1e producido de modo sintético, que al unirse al PIM favorece su digestión. Estos datos sugieren que el CD1e facilita la modificación de glucolípidos para aumentar el repertorio de antígenos de tipo glucolipídico que activan los

booksmedicos.org

linfocitos Tγδ y optimizan la respuesta contra micobacterias (Figura 11-3 y 11-3bis).

Reconocimiento antigénico por el linfocito B

El BCR es el encargado del reconocimiento antigénico en los linfocitos B; a diferencia del TCR, el BCR identifica epítopos provenientes de proteínas intactas. No obstante, al igual que en el linfocito T, el BCR tiene importancia significativa en la selección de las clonas que saldrán a la periferia. Una vez que el ligando oligomeriza varias unidades del BCR hay diversas señales que pueden generarse según el nivel de maduración y el estadio en que se encuentre el linfocito B. Algunas consecuencias de la señalización por el BCR pueden ser, por ejemplo, la ejecución de programas apoptóticos, de sobrevivencia, generación de células secretoras de anticuerpos, división celular, expansión clonal y cambio de isotipo de anticuerpos. Al igual que en el linfocito T, la selección del mecanismo que seguirá la célula que ha reconocido a su antígeno depende en gran medida de las señales estimuladoras e inhibidoras provistas por otros correceptores.

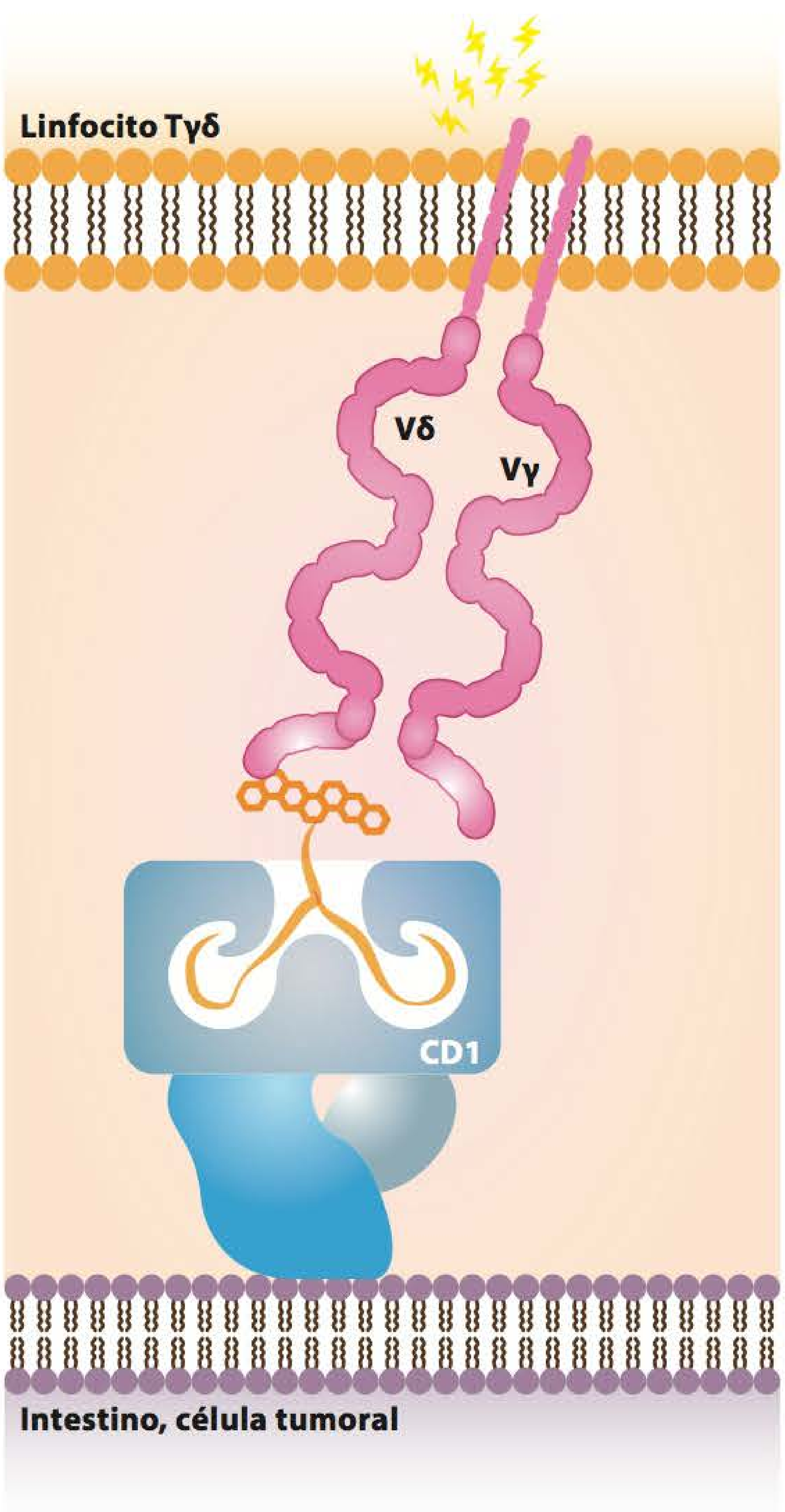


Figura 11-3. Presentación de antígenos glucolipídicos por CD1. CD1 es una proteína de membrana que se expresa asociada a la β2 microglobulina, reconoce los grupos alquilo de los antígenos lipídicos y al mismo tiempo presenta los dominios lipídicos terminales para su reconocimiento por el TCR γδ. Este último se expresa únicamente en 5% de la población periférica de linfocitos T.

Estructura del BCR

Los linfocitos B maduros expresan receptores conocidos como BCR, que están formados por un anticuerpo de membrana (mIg) capaz de reconocer al antígeno; dicho anticuerpo de membrana está asociado al CD79, que es un heterodímero Igα/Igβ o CD79a/CD79b con una estequiometria de 1:1. El BCR es miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas y está formado por dos cadenas pesadas de 55 kDa y por dos cadenas ligeras de 25 kDa. Las cadenas pesadas las conforman cuatro dominios y están unidas entre sí por enlaces disulfuro intracatenarios. Las cadenas ligeras contienen dos dominios y están unidas a las cadenas pesadas también por enlaces disulfuro intercatenarios. En los humanos, el *locus* de la cadena pesada se encuentra en el cromosoma 14, mientras que el de la cadena ligera kappa está en el cromosoma 2, y el de la cadena ligera lambda en el cromosoma 22. El isotipo de los anticuerpos está determinado por la estructura de la región constante, en tanto que la especificidad antigénica se encuentra en los dominios variables. Los dominios variables comprenden a las regiones amino terminal, tanto de la cadena ligera como de la pesada, y se caracterizan por su gran variabilidad de secuencia, la cual es consecuencia de la recombinación génica, la adición de nucleótidos y la hipermutación somática. Los mecanismos de la generación de la variabilidad son muy semejantes a los del TCR y fueron descritos con anterioridad.

El otro componente del BCR es el heterodímero Igα/Igβ o CD79a y CD79b, miembros también de la superfamilia de las inmunoglobulinas. En los humanos, la cadena Igα es codificada por el gen *mb-1*, está localizado en el cromosoma 19 y contiene cinco exones. Es una glucoproteína de 226 aminoácidos compuesta

booksmedicos.org

de una secuencia líder, un dominio extracitoplásmico con seis sitios potenciales de N-glucosilación, tres residuos de cisteína para potenciales enlaces disulfuro, un dominio transmembranal y un dominio intracitoplasmático. La cadena Igβ es codificada por el gen *B29* que se localiza en el cromosoma 17. Es una proteína de 229 aminoácidos con una estructura similar a Igα y su porción citoplasmática promueve la internalización del complejo BCR-antígeno.

En linfocitos B *naïve* el BCR está compuesto por un anticuerpo de membrana que puede ser del isotipo IgM (y contener sólo cinco dominios en la cadena pesada) o del isotipo IgD (con cuatro dominios en las cadenas pesadas). Uno de dichos dominios es variable y el resto son constantes. Estas cadenas contienen una región de bisagra, un dominio transmembranal y un dominio intracelular corto que consta solamente de tres aminoácidos: lisina, valina y lisina (KVK). En el caso de los linfocitos B activados o transformados a células plasmáticas, el isotipo del anticuerpo puede ser IgG, IgA o IgE, pero siempre conserva la misma especificidad. Estas mIg son las encargadas del reconocimiento antigénico, pero no poseen secuencias que puedan ser fosforiladas, por lo que la transducción de la señal depende de CD79, que contiene ITAM. Dichos sitios están compuestos por secuencias bien conservadas de cuatro aminoácidos, en los cuales la tirosina que será fosforilada por la acción de cinasas de la familia Syk está separada de la leucina o isoleucina por cualquier tipo de aminoácido (YxxL/I) (Figura 11-4).

Señalización en linfocitos B y T

En 1970 se habló por primera vez de la teoría de la coestimulación, la cual propone que la primera señal proviene del BCR o del TCR identificando a la célula como competente para reconocer al antígeno y la segunda señal proviene de alguna molécula coestimuladora la cual provee señales intracelulares de progresión de activación que permite a los linfocitos activarse, proliferar, diferenciarse y ejercer sus funciones efectoras. Un ejemplo claro se da en los linfocitos T, cuando la activación del TCR sin señalización adicional es insuficiente para activarlos y los deja anérgicos; es decir, incapaces de responder a una activación posterior. De manera más reciente se sugirió que la teoría de coestimulación debería considerarse una *ola de señales*, ya que la activación e/o inhibición de los linfocitos parece ser, en realidad, resultado de una serie de eventos regulados tanto secuencial como temporalmente: la combinación del reconocimiento

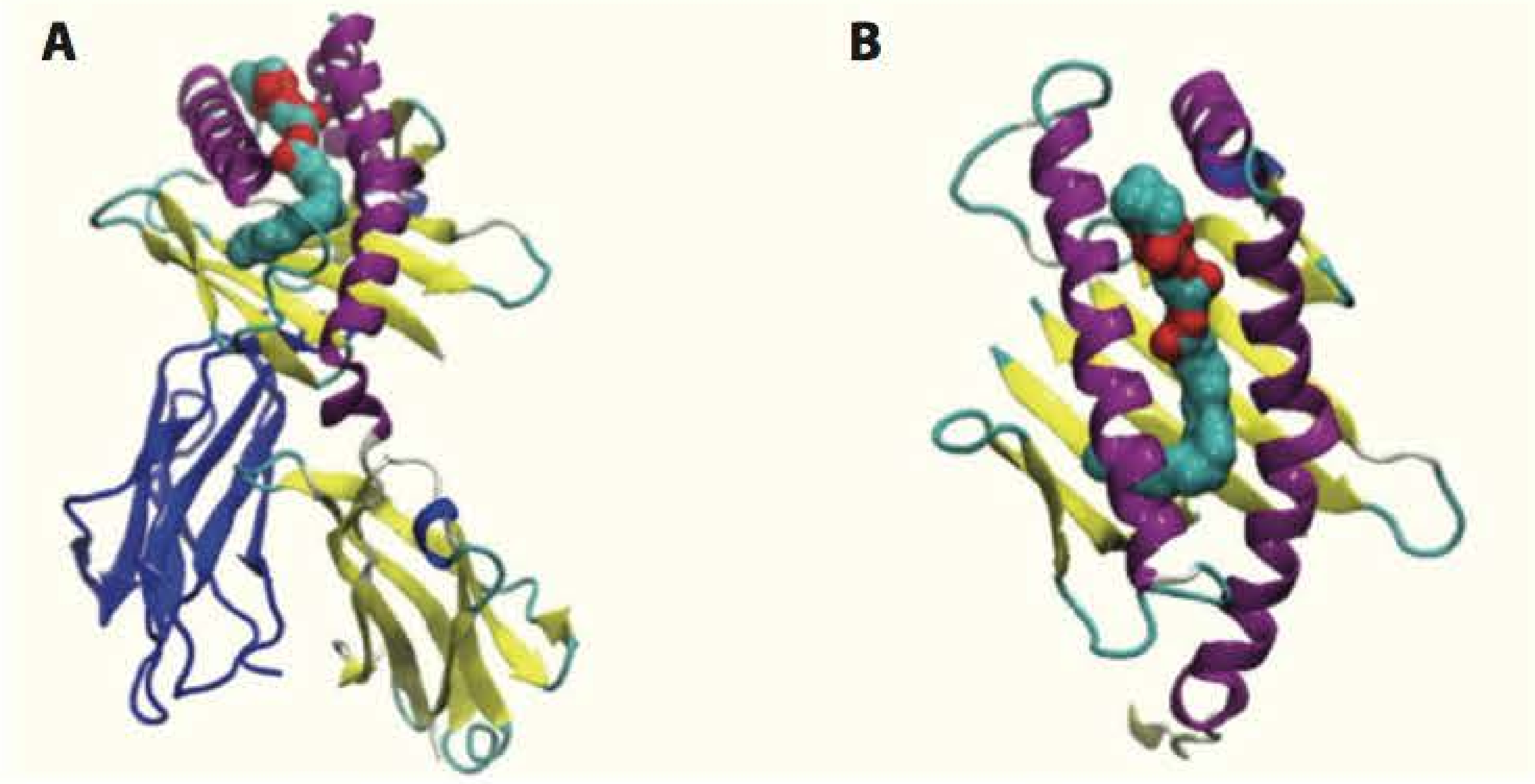


Figura 11-3 bis. Características estructurales de la presentación de antígenos lipídicos por el CD1 al TCR
A) Estructura de cristal de la glicoproteína de superficie de células T CD1 humana; en complejo de presentación de un lípido. El lípido está alojado en una cavidad formada por dos hélices α largas descansando sobre una capa β anti paralela de 8 hebras. CD1 humano en complejo con un lípido. Modelos de NewCartoon en colores de estructura secundaria; Hebras β en amarillo. Hélices α en magenta. Hélices 3-10 en azul oscuro. Asas con tipos de *turn* o giros en azul cyan y blanco. β 2-microglobulina; modelos de NewCartoon en color azul obscuro. Lípido en modelo de superficie y colores por átomos. Carbonos: azul cyan, oxígenos: rojo. **B)** Imagen basada en la anterior a 90 grados y presentando el lípido extendido sobre la capa β que forma el fondo de la cavidad de enlace de CD1. Las hélices α forman los bordes de la cavidad y contactan el lípido por ambos extremos dejando libre la región superior del lípido. (PDB ID: 4X6C)

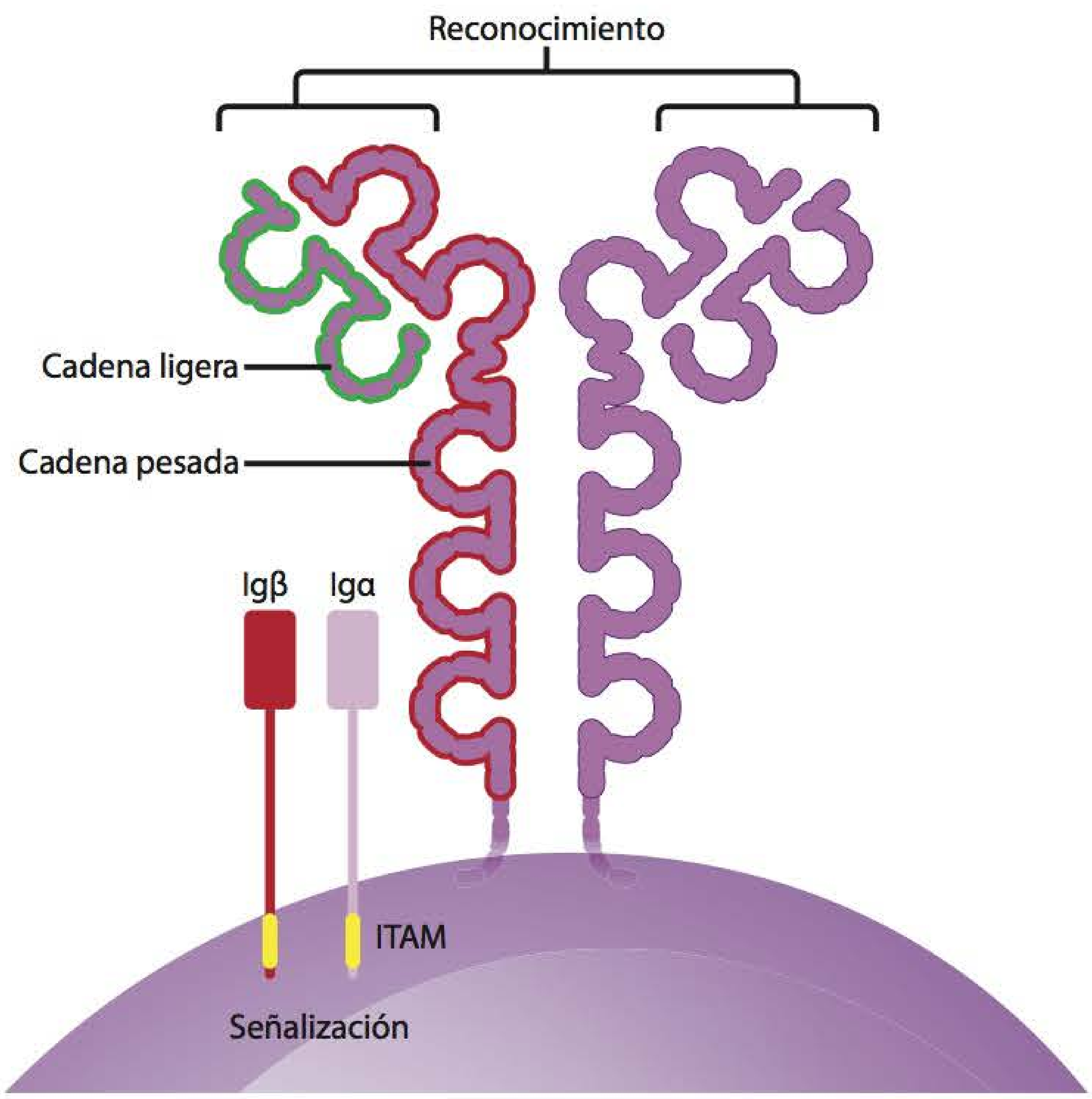


Figura 11-4. Características del receptor de los linfocitos B.
El BCR está formado por una inmunoglobulina de membrana capaz de reconocer y unirse a un antígeno y por las proteínas invariantes Igα y β, también conocidos como CD79a y CD79b. Cada una de las anteriores contiene en su región citoplásmica una región ITAM (amarillo) y por lo tanto son las encargadas de la transducción de la señal.

booksmedicos.org

por el receptor antígeno específico, junto con la combinación y la intensidad de señales coestimuladoras y coinhibidoras que favorecerán la selección de los mecanismos celulares que se activarán en la célula. Dichas señales están influenciadas, además, por el subtipo y el estadio celular, el microambiente, las células aledañas y las citocinas, lo cual dicta el contexto de la situación.

Las moléculas que coseñalizan con cualquiera de los receptores antígeno específicos pertenecen principalmente a dos familias: la superfamilia de las inmunoglobulinas (SfIg) (cuyas subfamilias CD28 y B7 son las mejor descritas [*véase* Tabla 11-1 más adelante]) y la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), en la que se encuentran el CD40, OX40 y CD30, por mencionar algunas (*véase* Tabla 11-2 más adelante). El conocimiento acerca de la coseñalización en linfocitos ha crecido de modo notable, y se han descrito gran cantidad de moléculas involucradas en procesos de activación e inhibición (véanse Tablas 11-1 y 11-2).

CD28/CTLA-4 y CD80/CD86

Entre las moléculas de coseñalización mejor estudiadas de los linfocitos T se encuentran el CD28 y el CTLA-4 (del inglés *Citotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*, o antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos) o CD152; ambas interactúan con sus ligandos CD80/CD86 en las APC. La compleja relación entre estas moléculas se debe a que el CD80 y el CD86 tienen una especificidad dual tanto para el CD28 como para el CTLA-4; estas moléculas aportan en el linfocito T señales de activación o inhibición, respectivamente.

El CD28 y CTLA-4 pertenecen a la subfamilia CD28 de la SfIg; en humanos sus genes se hallan en el cromosoma 2, tienen un porcentaje de identidad de 30% y ambas se expresan en linfocitos T. El CD80 y CD86 pertenecen a la subfamilia B7 de la SfIg; en humanos sus genes están en el cromosoma 3 y se expresan en linfocitos B, T, macrófagos y células dendríticas. En 1987 se describió que el CD28 amplifica la señal del TCR al inducir la proliferación y la producción de IL-2; se le considera la molécula coestimuladora dominante en la superficie de los linfocitos T. Dicha amplificación depende de la interacción del CD28 con el CD80 y/o CD86, y es importante para prevenir la inducción de tolerancia. El CD28 se expresa de manera constitutiva en los linfocitos T y su velocidad de recambio es muy baja, por lo que parece estar siempre disponible para generar una señal activadora. Cuando el CD28 y el CD80/CD86 se entrelazan, la señalización no se limita al linfocito T; la célula dendrítica también recibe una señal que puede llevar, por ejemplo, a la producción de IL-6 y de otras moléculas que tienen efectos estimuladores para la activación de linfocitos T. Cabe mencionar que la interacción del CD28 con el CD80 tiende a generar un microambiente de polarización hacia Th1, mientras que con el CD86 lo polariza hacia Th2. Por otro lado, la interacción del CTLA-4 con el CD80/CD86 origina una señal inhibitoria de la activación en los linfocitos T y puede generar anergia; este proceso es básico para la homeostasis linfocitaria y la regulación de la respuesta celular. La expresión del CTLA-4 en linfocitos T activados está restringida a vesículas intracelulares; una vez que el linfocito se activa, el CTLA-4 es transportado con rapidez a la membrana y tiene una velocidad de recambio muy alta, pues la vida media en la membrana es de alrededor de dos horas. Por otro lado, cuando las células dendríticas reciben la señal del CTLA-4 se incrementa la producción de IFN-γ y de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa, lo cual conlleva al catabolismo del triptófano y, por ende, a la supresión indirecta de la proliferación de los linfocitos T. Por último, hace poco se demostró que el CTLA-4 puede capturar y degradar al CD80 y CD86 de otras células por un proceso llamado transendocitosis, que imposibilita la coestimulación a través del CD28 y, por lo tanto, suprime la activación de linfocitos.

ICOS-ICOSL

La molécula ICOS (del inglés *Inducible T-cell Coestimulator*, o coestimulador inducible de células T) también pertenece a la subfamilia CD28. Es una glucoproteína homodimérica transmembranal de tipo 1; contiene un domino extracelular semejante al de las cadenas variables de las inmunoglobulinas (*IgV-like*) y tiene homología con el CD28. La ICOS es inducida tras la activación del linfocito T, pero la estimulación vía CD28 es indispensable para inducir la expresión de la ICOS en la superficie de los linfocitos T estimulados por antígeno. A pesar de la alta homología que tiene la ICOS con el CD28, la ICOS carece del motivo MYPPPY (metionina, tirosina, prolina, prolina, prolina, tirosina), el cual se requiere para la unión de CD28 y CTLA-4 a sus receptores, por lo que la ICOS no tiene la posibilidad de interactuar con el CD28. La ICOS se expresa en específico en el linfocito T después de 24 a 48 horas de la activación; tiene además especial relevancia en la ontogenia e inducción de la proliferación del linfocito T. La ICOS se expresa de modo predominante en células que se encuentran en el centro germinal de los órganos linfoides secundarios.

booksmedicos.org

Recuadro 11-2. El anticuerpo monoclonal terapéutico contra CD28

CD28 es la molécula de coactivación más estudiada y mejor caracterizada en los linfocitos T; sin embargo, no existe una herramienta terapéutica que permita modular las células que la expresan para tratar enfermedades autoinmunes, cáncer o algunas infecciones.

En el año 2005, TeGenero AG (un *spin-off* de la escuela de medicina de la Universidad de Würzburg), desarrolló una clona superagonista específica para el CD28 llamada TGN1412. Se le llamó superagonista porque, a diferencia de las clonas tradicionales, este anticuerpo es capaz de activar *in vitro* los linfocitos T sin el entrecruzamiento previo del TCR (p. ej., utilizando un anticuerpo contraCD3). Los experimentos realizados en ratones demostraron que el tratamiento con dicho mAb ocasionaba la expansión de los linfocitos Treg y la producción de citocinas antiinflamatorias, por lo cual resultó ser un tratamiento efectivo para enfermedades autoinmunes. Con estos resultados claramente prometedores, se hicieron las primeras pruebas de seguridad y tolerancia en macacos, que también fueron exitosas. Por último, se aprobó un ensayo clínico en humanos. El resultado de dicho ensayo fue un desastre del todo inesperado, ya que luego de una hora del tratamiento, los receptores desarrollaron una respuesta inflamatoria sistémica denominada *tormenta de citocinas* y enfermaron de gravedad durante las 12 a 16 horas subsecuentes. Al revisar la formulación y purificación del anticuerpo no se encontró error alguno o contaminación, por lo que la agencia reguladora correspondiente solicitó a los investigadores un análisis biológico más profundo del anticuerpo. Los ensayos *in vitro* demostraron que las células humanas sólo generaban citocinas proinflamatorias si el anticuerpo se encontraba inmovilizado y que, de acuerdo con este sistema, los receptores habían sido expuestos a una dosis máxima de estimulación. Análisis más profundos demostraron que tal efecto no se observaba en las células de macacos, debido a una pequeña diferencia entre especies, pues en los humanos hay una población efectora de memoria que expresa CD28 y que, muy probablemente, fue la causante de la tormenta de citocinas.

Esta experiencia, si bien inesperada para los investigadores y peligrosa para los receptores, es un recordatorio de que el balance inmunológico es delicado y complicado. Gracias a este ensayo, en la actualidad existen nuevas reglamentaciones para los estudios de anticuerpos monoclonales terapéuticos, y se incentivan mayores y más detalladas investigaciones relacionadas con la expresión y modulación de las moléculas de coseñalización, no sólo en modelos animales, sino también en humanos.

El ligando de la ICOS (ICOSL) es una proteína con un dominio tipo IgV y uno tipo IgC (*IgC-like*). Este ligando posee un dominio libre de cisteína en el dominio IgC extracelular. El ICOSL se presenta de forma constitutiva como monómero o como dímero en la superficie de linfocitos B, células dendríticas, monocitos, macrófagos, linfocitos T y en células epiteliales durante los procesos de inflamación. Aunque el ICOSL tiene homología de 20% con el B7 no interactúa con el CD28 o el CTLA-4, y posee alta especificidad e interactúa sólo con la ICOS. El dominio IgV del ICOSL es responsable de la unión con la ICOS, lo que favorece diversas funciones del linfocito T, por ejemplo la proliferación y el desarrollo de distintas estirpes de linfocitos T. Se ha observado que la expresión de niveles intermedios de la ICOS se asocia con alta producción de citocinas de respuesta tipo Th2, en tanto que niveles elevados se asocian con un incremento de IL-10, lo que favorece el desarrollo y la función de linfocitos T reguladores y la alta expresión de la ICOS en linfocitos T de memoria.

PD1-PDL

La proteína PD-1 (del inglés *Programmed Cell Death 1*, o muerte celular programada 1) es una proteína transmembranal tipo I que pertenece a la subfamilia B7. Tiene un dominio de inmunoglobulina, uno transmembranal y su región intracitoplasmática tiene un ITIM (del inglés *Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif*, o dominio de inhibición de inmunorreceptores basado en tirosina) y un ITSM (del inglés *Immunoreceptor Tyrosine-based Switch Motif*, o dominio de cambio de inmunorreceptores basado en tirosina). Es codificada por el gen *Pdcd1* localizado en el cromosoma 1 humano; se expresa en linfocitos T activados, linfocitos B *naïve*, linfocitos B activados, células dendríticas mieloides y monocitos. Sus ligandos son PDL-1 y PDL-2, que son proteínas

booksmedicos.org

Tabla 11-1. Moléculas de coseñalización en los linfocitos B

Receptores (en linfocitos B)	Ligandos	Función
CD40	CD40L (CD154) en linfocitos T activados	Activación
Complejo de correcepción de linfocitos B (CD19, CD21, CD81)	C3d, EBV gp350, IFN-γ, CD23	Activación
CD72	CD100, CD5	Inhibición
FCγRIIb	IgG en forma de complejos inmunes o unido a membrana FC (baja afinidad)	Inhibición
CD22	Siaα26Galβ1, 4GlcNAc en linfocitos y endotelio inflamado	Inhibición
PD1	PD-L	Inhibición
CD5 en linfocitos B1	CD72	Inhibición
ILT-2	HLA-a, HLA-B y HLA-G	Inhibición
CD66a	CD66a	Inhibición

transmembranales tipo I y son codificadas por genes que se encuentran en el cromosoma 9 humano. La PDL-1 se expresa en linfocitos T activados, células dendríticas plasmocitoides (pDC) y endotelio vascular; los mayores niveles de expresión se encuentran en los monocitos y neumocitos. La PDL2 se expresa en células dendríticas mieloides, monocitos, pulmón y endotelio vascular.

La vía de PD1 y PDL-1/PDL-2 es importante para generar tolerancia, pues regula la activación linfocitaria. La PD-1 se expresa en la membrana de los linfocitos T después de activarse y, a diferencia del CTLA-4 que va de vesículas intracelulares a la membrana, la PD1 se relocaliza en la membrana para acercarse a la zona de la sinapsis inmunológica. La interacción de PD1 con su ligando modula la señalización del TCR a través de la vía de PI3k hasta AKT, lo cual resulta en la baja de la producción de citocinas (como IFN-γ) y de factores de sobrevivencia (por ejemplo Bcl-xL). Recientemente se describió que la PDL-1 genera señales inhibitorias al unirse con el CD80, lo que demuestra que la regulación mediada por este grupo de moléculas es muy compleja y su estudio será fundamental para comprender procesos de inmunomodulación.

CD40 y CD40L

El CD40 es una proteína integral de membrana de 40 a 45 kDa con cuatro dominios extracelulares ricos en cisteína de 45 aminoácidos cada uno, característicos de la familia del TNF-R. Tiene una cola citoplasmática que se asocia con segundos mensajeros de la familia TRAF (factor asociado al receptor del TNF), los cuales traducen vías de señales que activan los factores NF-kB, AP-1 y NF-AT. El gen del CD40 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 20 humano y su expresión es ubicua, por lo que se identifica en todas las APC (linfocitos B, células dendríticas, monocitos/macrófagos), epitelio tímico, endotelio vascular, queratinocitos y fibroblastos. El CD40 también ha sido encontrado en varios tipos de carcinomas, como de ovario, nasofaringe, hígado, vejiga y mama.

El CD40L (CD154, gp39) es una proteína integral de membrana de 32 a 39 kDa que se expresa en particular en linfocitos Th $CD4^+$ activados, aunque también se ha descrito en linfocitos Tc $CD8^+$, eosinófilos, mastocitos, basófilos, células NK y células dendríticas. Su gen se localiza en el brazo largo del cromosoma X humano. Desde el punto de vista estructural, CD154 forma un trímero y CD40 se une a dicho trímero en la interfase entre dos monómeros.

La interacción CD40/CD154 es clave en la regulación de numerosos procesos de activación de la respuesta inmunológica. Cuando los linfocitos B reciben la señal vía CD40, como se ha demostrado de manera experimental al inducir entrecruzamiento con anticuerpos monoclonales, el CD154 soluble o en membrana induce la activación y proliferación en estas células. Se ha probado que la señalización vía CD40 en linfocitos B es primordial para la formación de centros germinales, la adhesión mediada por CD18/CD11a para incrementar la expresión de IL-6, el cambio de isotipo de anticuerpos, y

booksmedicos.org

Tabla 11-2. Moléculas de coseñalización en los linfocitos T

Familia	Subfamilia	Receptor	Ligandos	Función
IgSF	CD28	CD28	CD80 (B7-1), CD86 (B7-2)	Activación
		CD278 (ICOS)	CD275 (ICOS-L)	Activación
		CTLA-4	CD86	Inhibición
		PD1	CD274 (PDL-1) CD273 (PDL-2)	Inhibición
		BTLA	HVEM	Inhibición
IgSF	SLAM	SLAM	SLAM	Activación
		CD2	CD48, CD58	Activación
		2B4	CD48	
IgSF	TIM	TIM 1	TIM 1 y otros desconocidos	Activación
		TIM 3	Galectina 9	Inhibición
IgSF	CD226	TGIT	CD155, CD112, CD113	Inhibición
		CD226	CD155, CD122	Activación
		CD355	NELL2	Activación
IgSF	LAIR	LAIR1	Colágeno	Inhibición
IgSF	Huérfanos	CD160	HVEM	Inhibición
		LAG3	MHC-II	Inhibición
TNFSF	Tipo V (divergente)	CD27	CD70	Activación
		CD137 (4-1BB)	CD137 (4-1BB)	Activación
		CD134 (OX40)	OX40L	Activación
		GITR	GITRL	Activación
		CD30	CD30L	Activación
TNFSF	Tipo L (convencional)	HVEM	LIGHT	Activación
		DR3	TL1A	Activación
		CD40	CD40L	Activación
		CD95 (FAS)	CD95L (FasL)	Apoptosis

la proliferación, diferenciación y secreción de citocinas y anticuerpos. Además, dicha asociación modula la actividad de cinasas y fosfatasas que afectan el ciclo celular y regulan en forma positiva factores de sobrevivencia como bcl-2 y bcl-xL, que protegen a los linfocitos B de la apoptosis. En los linfocitos T, la interacción entre CD40 y CD154 juega un papel relevante en la maduración en el timo; además, ensayos *in vivo* e *in vitro* indican que la expresión de CD154 en linfocitos Th y Tc es básica para su sensibilización, expansión y maduración hacia células efectoras capaces de producir citocinas y ejercer su actividad cooperadora o lítica, respectivamente. Esto se relaciona con la interacción CD40-CD154, que regula la expresión de moléculas coestimuladoras como LFA-3, ICAM-1 o B7, entre otras, que también favorecerán la activación de macrófagos, células NK y células endoteliales.

De igual modo, las interacciones de este complejo ligando-receptor están involucradas en la actividad de otras APC, por ejemplo, en las células dendríticas, donde modulan la producción de quimiocinas y de citocinas como IL-8, MIP-1α, TNF-α e IL-12, se favorece un ambiente tipo Th1. En los monocitos, el enlace con el CD40 es fundamental para la producción de IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-6 e IL-8, lo mismo que para el rescate de los monocitos circulantes de la muerte por apoptosis. Se ha demostrado también que el estímulo con la proteína quimérica CD154-CD8 induce la expresión de CD54, moléculas del MHC-II y CD40.

En macrófagos, se requiere la unión CD40/CD154 para producir NO e IL-12; las células NK que expresan CD154 lisan células blanco que expresan CD40. La expresión deficiente o la sobreproducción de estas moléculas de superficie de los linfocitos en los seres humanos tiene implicaciones clínicas

booksmedicos.org

importantes; los pacientes que no expresan el CD40 por lo general tienen activación deficiente de la respuesta inmunológica humoral dependiente de IgG y, por otro lado, los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen sobreexpresión de estas moléculas.

LFA-1 e ICAM-1

La molécula LFA-1 (del inglés *Lymphcyte Function-associated Antigen 1*, o antígeno asociado a la función linfocitaria 1) pertenece a la superfamilia de las integrinas. Como todas las integrinas, se expresa en la membrana como un heterodímero compuesto por una subunidad alfa (alfa1 o CD11α) y una subunidad beta (beta2 o CD18). La molécula LFA-1 se expresa constitutivamente en todas las células de la línea linfoide y en la mayoría de las mieloides; se incrementa en los linfocitos después de la activación y permanece elevada en los linfocitos T de memoria. Al igual que las otras beta2 integrinas (MAC-1, P150/95 y αDb2), la molécula LFA-1 participa en la adhesión firme de los leucocitos al endotelio de las zonas inflamadas durante el proceso de extravasación. También está involucrada en la adhesión o la migración de las linfocitos T *naïve* y de memoria a los órganos linfoides secundarios. Hace poco se demostró que algunos compuestos de bajo peso molecular, no polares, biodisponibles por vía oral, como el BIRT 377, tienen valor terapéutico potencial al inhibir los efectos adhesivos de la molécula LFA-1.

Las integrinas funcionan regulando interacciones adhesivas y también desencadenan señales de activación celular; estas señales implican la fosforilación y activación de numerosos blancos intracelulares que provocan cambios en la organización del citoesqueleto y la motilidad celular, así como la proliferación y producción de citocinas. La unión de molécula LFA-1 con ICAM-1 induce la polarización de la talina, que es una proteína de unión a la actina (Figura 11-6). El resultado de cada interacción CD28/B7 y LFA-1/ICAM favorece la expresión de citocinas que tienen papeles antagónicos en la regulación; por ejemplo, el complejo CD28/B7 favorece la expresión de citocinas tipo Th2 como IL-4 e IL-5, pero la coestimulación de molécula LFA-1/ICAM favorece la disminución de este perfil de citocinas y la activación de una respuesta tipo Th1. Al utilizar células que carecen de LFA-1 como modelo, se ha demostrado que esta integrina es esencial para la activación óptima de las linfocitos Tc $CD8^+$, lo mismo que de su función efectora, y que participan, además, en el desarrollo de los linfocitos NKT hepáticos. La ICAM-1 es el ligando predominante y de mayor afinidad de la molécula LFA-1; es una glucoproteína con cinco dominios extracelulares de tipo inmunoglobulina, que se expresa principalmente en linfocitos T activados, linfocitos B, macrófagos y células dendríticas. La ICAM-1 es inducida en el endotelio vascular y los fibroblastos por las citocinas proinflamatorias IL-1, IFN-γ y TNF-α. Al usar los ligandos específicos para ICAM-1 y CD80, se ha demostrado que estos correceptores son capaces de generar procesos de estimulación para favorecer la proliferación de los linfocitos Tc $CD8^+$. También es factible que regule de manera positiva las actividades de la cinasa de fosfatidilinositol, la esfingomielinasa y la activación de las cinasas de la familia Junk. Estas vías son distintas de las activadas por el TCR y se han implicado en la regulación positiva de la producción de IL-2 en respuesta a la interacción de B7 con CD28.

Regulación de la expresión entre las moléculas accesorias

Un modelo de las interacciones finas entre las moléculas accesorias que contribuyen a la activación de los linfocitos se desarrolla al seguir estrictamente este esquema: la unión del TCR con el complejo MHC-Ag en las APC, junto con la molécula LFA-1, induce la expresión del CD154 (CD40L) en la célula T efectora; después, el CD154 interactúa con el CD40 de la APC y causa la regulación positiva del CD80 (B7.1) o del CD86 (B7.2), los cuales se unen al CD28 en los linfocitos T. El enlace simultáneo del TCR y el CD28 lleva a la activación del linfocito T y el CD154 permite que los linfocitos T favorezcan a los linfocitos B para la producción de anticuerpos. Cuando dicho proceso no se realiza en este orden, es muy común que exista anergia o incapacidad celular para responder a antígenos específicos (Figura 11-5).

Luego de la activación celular por la presentación antigénica y los fenómenos de coestimulación en los linfocitos T, se favorece la expresión de la molécula CTLA-4; ésta tiene mayor afinidad por el CD80 y CD86 que por el CD28, por lo que estos ligandos coestimuladores interactúan de preferencia con el CTLA-4 en linfocitos T activados y, de esta forma, favorecen la regulación negativa de los linfocitos T al inhibir la respuesta inmunológica. El CTLA-4 puede favorecer la apoptosis o competir con el CD28 para evitar la activación, al reclutar fosfatasas intracelulares que más tarde inhiben los mecanismos de señalización para activar factores transcripcionales (entre otros NF-kB, NF-AT o AP1), que deberían favorecer la síntesis de proteínas. El creciente número de

booksmedicos.org

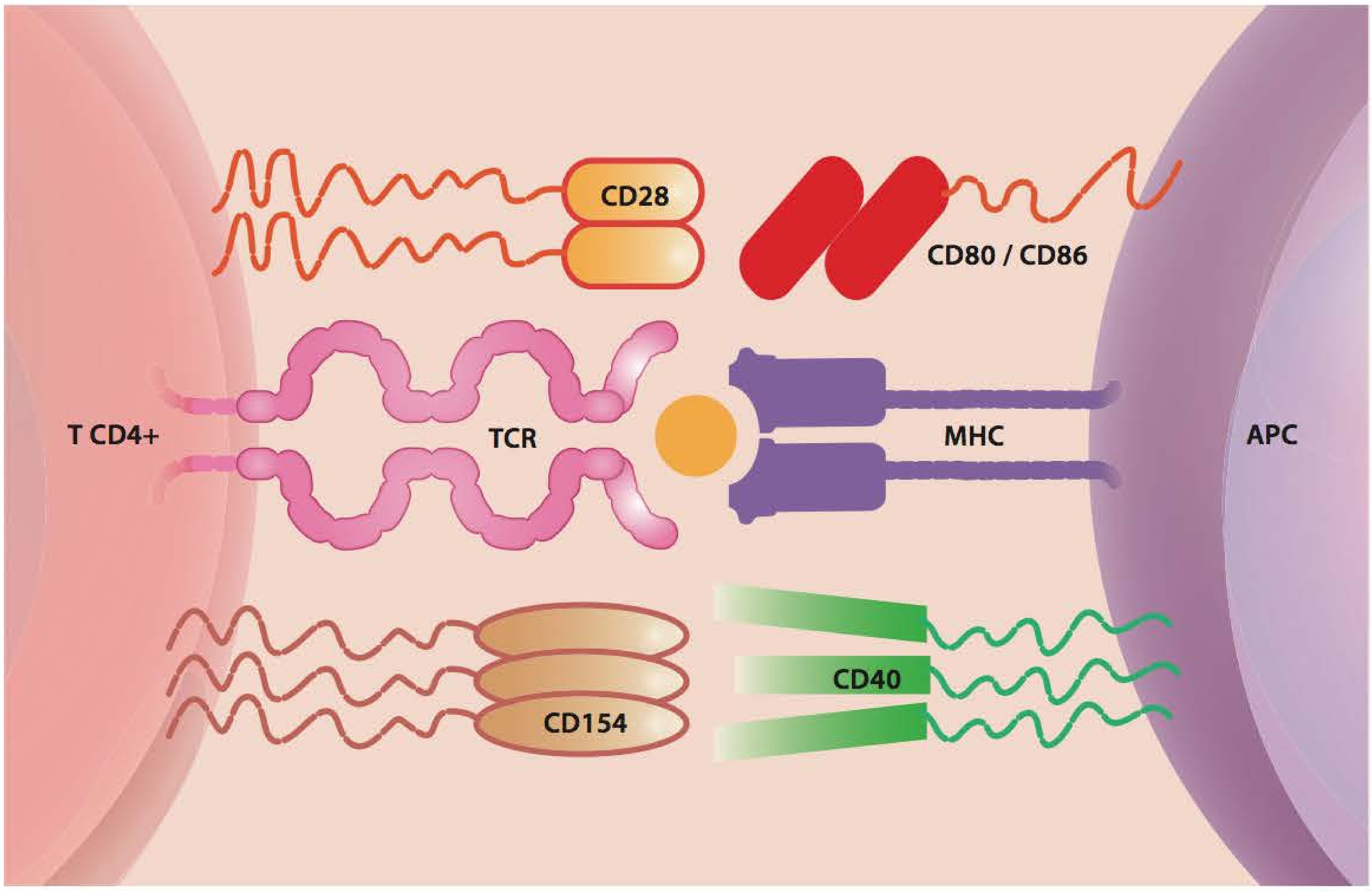


Figura 11-5. Moléculas de coactivación en el linfocito T.
Una vez que el linfocito T ha reconocido a su antígeno en el contexto de MHC, la misma célula presentadora provee una segunda señal de activación a través de las moléculas CD80/86 y CD40 que se unen a sus ligandos en el linfocito T, C28 y CD154 respectivamente.

receptores de coseñalización descritos en los linfocitos nos muestra la gran versatilidad que tienen estas células en la modulación de respuestas y le da sentido al hecho de que el BCR y el TCR no tienen regiones citoplasmáticas para señalización. En este sistema, la especificidad está dada por el reconocimiento antigénico vía TCR o BCR, y la plasticidad de la respuesta es consecuencia de las moléculas de coestimulación y coinhibición disponibles tanto en el reconocimiento antigénico como durante los procesos de activación y modulación subsecuentes (Figuras 11-5 y 11-6).

La interfaz en la que ocurren las interacciones mencionadas entre el linfocito T y la célula presentadora de antígeno se denomina sinapsis inmunológica, la cual está formada por tres anillos concéntricos llamados SMAC (por sus siglas en inglés *Supramolecular Activation Clusters*). En medio del aro central (cSMAC) existe una alta concentración de TCR, CD3 y MHC-antígeno, mientras que en su periferia se concentran CD28, CD3 y PKCθ; en el aro periférico (pSMAC) hay gran cantidad de integrinas, por ejemplo LFA e ICAM-1, y en el anillo distal (dSMAC) se encuentran moléculas como CD43 y CD45. Esta estructura genera suficiente estabilidad entre las interacciones de ambas células y se convierte en una plataforma para la señalización que tendrá como consecuencia la activación celular (Figura 11-6).

Modulación de la respuesta inmunológica a través de anticuerpos monoclonales terapéuticos

La importancia de las moléculas coactivadoras se refleja en los esfuerzos invertidos en los últimos años para la creación de anticuerpos monoclonales (mAb) que permitan modular la respuesta inmunológica bajo diferentes contextos (Tabla 11-3). Si bien no se conocen todos los detalles de los mecanismos de acción involucrados en los tratamientos con anticuerpos monoclonales, se sabe que algunas clonas del mAb anti(α)-CD20 eliminan los linfocitos B en circulación, mientras que otras inhiben la activación de los mismos. El mAb α-CD25 compite con la IL-2 por la unión a la cadena α del receptor para IL-2 y, por lo tanto, previene la activación de los linfocitos T

booksmedicos.org

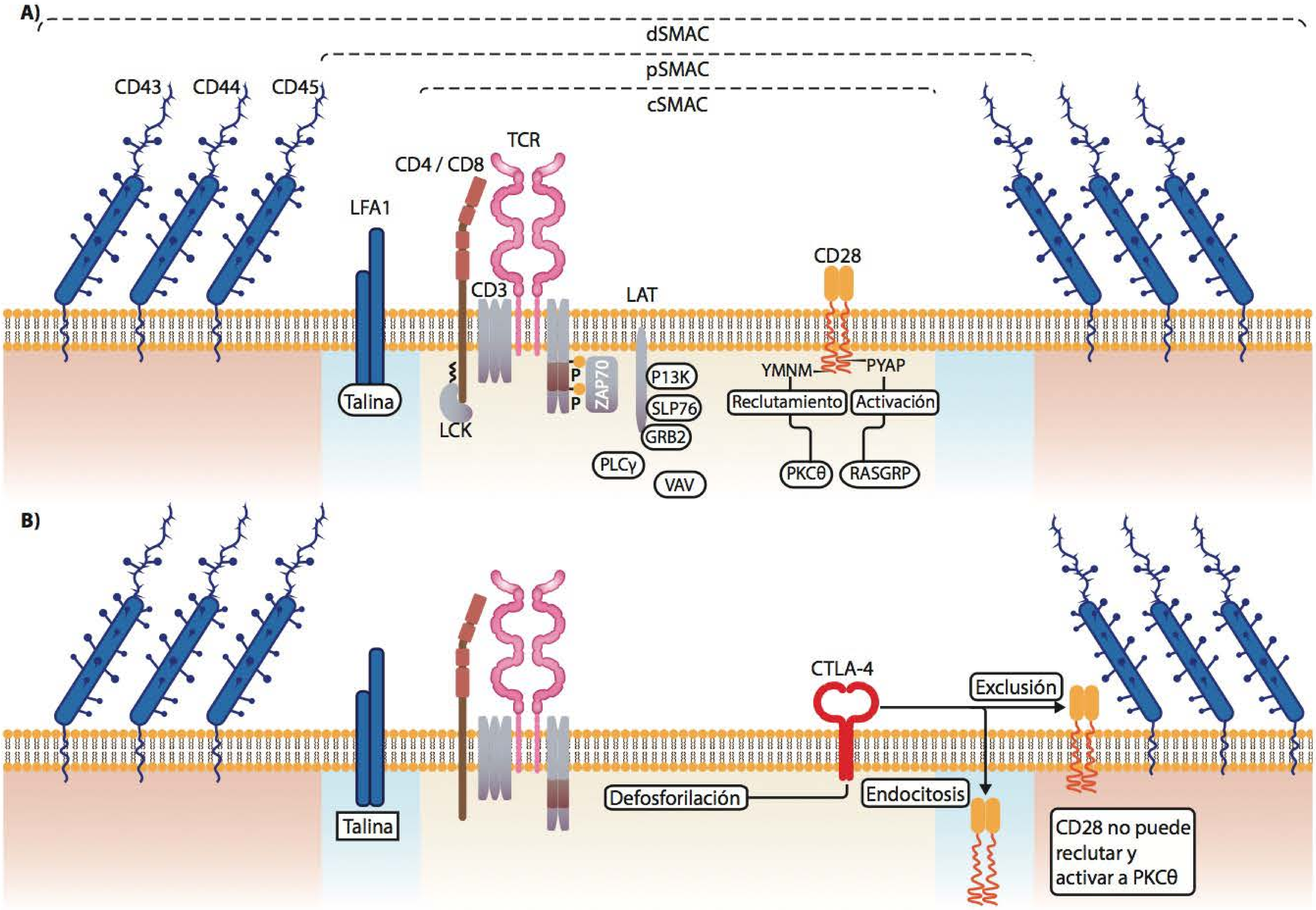


Figura 11-6. Organización de la sinapsis inmunológica en el linfocito T.
La sinapsis inmunológica se organiza en tres anillos concéntricos llamados SMAC. En cSMAC se concentran el TCR, CD3, CD28, PKCθ. En pSMAC se localizan principalmente integrinas y en dSMAC moléculas como CD43 y CD45. La organización descrita permite darle estabilidad al reconocimiento antigénico y a la señalización que ocurre entre linfocito T y célula presentadora de antígeno. Las cadenas y estructuras resaltadas en CD43 y CD45 representan cadenas oligosacarídicas tipo mucina.

Tabla 11-3. Anticuerpos monoclonales terapéuticos contra moléculas de coseñalización de linfocitos T

Especificidad	Tipo	Nombre genérico	Nombre comercial	Aprobación por la FDA	Indicación terapéutica	Mecanismo de acción
Anti-CD20	IgG1 quimérico	Rituximab	MabTher, rituxan	1997	Linfoma no Hodgkin, artritis reumatoide	Eliminación de linfocitos B.
Anti-CD20	IgG1 humano I	Ofatumumab	Arzerra	2009	Leucemia linfocítica crónica	Inhibe la activación de linfocitos B.
Anti-CD25	Quimérico IgG1	Basiliximab	Simulect	1998	Prevención de rechazo en trasplante de riñón	Inhibe activación de linfocitos T y B.
Anti-CD30	IgG1 quimérico, inmunoconjugado	Brentuximab vedotin	Adcetris	2011	Linfoma de Hodgkin	Elimina específicamente linfocitos CD30⁺.
Anti-CD152 (CTLA-4)	IgG1 111 humano	Ipilimumab	Yervoy	2011	Melanoma metastásico	Mantiene la activación de linfocitos T.
Anti-CD279 (PD1)	IgG4 humanizado	Pembrolizumab	Keytruda	2014	Melanoma	Mantiene la activación de linfocitos T.

booksmedicos.org

y B. El mAb α-CD30 se acopla al agente antimitótico monometil auristatina E y elimina las células que expresan altos niveles de dicha molécula, como el linfoma de Hodgkin. El α-CD152 bloquea la interacción del CTLA-4 con cualquiera de sus ligandos y así evita que se inhiba la activación de los linfocitos T; en consecuencia, los linfocitos Tc $CD8^+$ son capaces de seguir eliminando las células cancerígenas. El mismo principio ocurre con el mAb α-PD1, pues al bloquear su interacción con PDL1 y PDL2 también se evita la inhibición de los linfocitos T.

Es muy probable que los estudios futuros no sólo demuestren la efectividad de nuevos mAbs contra otras moléculas de coactivación y coinhibición, sino que se diluciden nuevos usos terapéuticos de los mAb ya existentes para otras enfermedades.

Resumen

La especificidad es la característica primordial de la respuesta inmune adaptativa. Es un proceso fino y complejo que requiere del contacto celular, se regula por gran variedad de moléculas y tiene como objetivo inducir la activación y función efectora de los linfocitos. En este capítulo se describe en forma detallada cómo los linfocitos T y B reconocen a su antígeno y la manera en que la señal generada dicta el destino de la célula en cuestión.

Para favorecer la respuesta adaptativa, las células presentadoras de antígeno procesan proteínas y presentan los péptidos en el contexto del MHC; sin embargo, cuando el antígeno no es de origen peptídico la célula lo presenta utilizando la molécula CD1. Esto permite a los linfocitos T reconocer a su antígeno a través del TCR; si expresan las cadenas alfa-beta reconocen el contexto del MHC, y si tienen las cadenas gamma-delta reconocen al CD1. Por otro lado, el reconocimiento que llevan a cabo los linfocitos B ocurre mediante el BCR, que reconoce antígenos provenientes de proteínas intactas. Las cadenas del CD3 en el linfocito T y CD79 α y β en el linfocito B acompañan a los receptores antígeno específicos y les ayudan a transmitir las primeras señales en el proceso de activación. Sin embargo, ni para los linfocitos B ni para los T la señal generada por el reconocimiento antigénico es suficiente para activarse, sino es sólo el primer paso en la generación de la sinapsis inmunológica. Este proceso se refiere a una aglomeración concéntrica de moléculas de reconocimiento y otras moléculas coactivadoras y de adhesión que, en conjunto, permiten que se generen las señales suficientes que le permitan a la célula activarse, proliferar y llevar a cabo sus funciones efectoras.

Hay numerosas moléculas coactivadoras y coinhibidoras involucradas en la modulación de los linfocitos. La función de algunas de éstas y las diferentes combinaciones de moléculas, tanto en las células presentadoras de antígeno como en los linfocitos B y T, pueden ocasionar distintos programas efectores. El descubrimiento de estas moléculas ha tenido influencia en el uso de anticuerpos monoclonales terapéuticos con el objetivo de modular la respuesta inmune.

Las ilustraciones científicas fueron amablemente donadas por el Dr. Rodrigo Arreola y construidas mediante el programa "VMD – Visual Molecular Dynamics" desarrollado por Theoretical and Computational Biophysics Group de la Universidad de Illinois at Urbana-Champaing, como herramienta gráfica para la comunidad científica (Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K., "VMD - Visual Molecular Dynamics", J. Molec. Graphics, 1996, vol. 14, pp. 33-38.) http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/"

PDB ID. 1AKJ: Crystal structure of the complex between human CD8alpha(alpha) and HLA-A2. Gao GF, Tormo J, Gerth UC, Wyer JR, McMichael AJ, Stuart DI, Bell JI, Jones EY, Jakobsen BK. Nature. 1997 Jun 5;387(6633):630-4.

PDB ID. 4X6C: αβ T cell antigen receptor recognition of CD1a presenting self lipid ligands. Birkinshaw RW, Pellicci DG, Cheng TY, Keller AN, Sandoval-Romero M, Gras S, de Jong A, Uldrich AP, Moody DB, Godfrey DI, Rossjohn J. Nat Immunol. 2015 Mar;16(3):258-66.

PDB ID. 3T0E: Crystal structure of a complete ternary complex of T-cell receptor, peptide-MHC, and CD4. Yin Y, Wang XX, Mariuzza RA. Proc Natl Acad Sci USA. 2012 Apr 3;109 (14):5405-10.

Lecturas sugeridas

Adams EJ. Diverse antigen presentation by the Group 1 CD1 molecule, CD1c. *Molecular Immunology*. 2013;55(2):182-185.

Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. Nature Reviews. *Immunology*. 2013;13(4):227-242.

Huang J, Meyer C, Zhu C. T cell antigen recognition at the cell membrane. *Molecular Immunology*. 2012;52(3-4):155-264.

Jackson KJ, Kidd MJ, Wang Y, Collins AM. The shape of the lymphocyte receptor repertoire: lessons from the B cell receptor. *Frontiers in Immunology*. 2013;4:263.

Vantourout P, Hayday A. Six-of-the-best: unique contributions of gammadelta T cells to immunology. Nature Reviews. *Immunology*. 2013;13(2):88-100.

booksmedicos.org

Capítulo 12

Complejo principal de histocompatibilidad

Vianney Ortiz Navarrete • Marcela Hernández Ruiz • Marcela López Medina

Descubrimiento del MHC en ratones y humanos

Contenido del capítulo

Descubrimiento del MHC en ratones y humanos
Organización genómica del MHC en ratones y humanos
Estructura de moléculas clases I y II
Regulación de la transcripción del MHC
HLA: implicaciones clínicas
Procesamiento de antígeno que genera péptidos presentados por MHC-I
Presentación de antígeno por moléculas CD1
Lecturas sugeridas

El descubrimiento del MHC (del inglés *Major Histocompatibility Complex*, o complejo principal de histocompatibilidad) está ligado a la historia de los trasplantes. Si bien es posible encontrar antecedentes remotos de trasplantes en la medicina ancestral china, en la hindú o durante el Renacimiento, fue hasta la década de 1930 cuando gracias a los estudios de rechazo a tumores en cepas de ratones endogámicos que llevaron a cabo George Snell y muchos otros investigadores, se pudo concluir que el éxito del injerto tumoral dependía de la cercanía genética entre el donador y el receptor. También se observó que el segundo injerto del mismo origen era rechazado con mayor rapidez que el primero. Lo verdaderamente importante que se estableció con ese tipo de experimentos fue que las reglas que rigen el rechazo de trasplante de tumores son similares a las del rechazo de tejido normal. Debido a tales resultados, Snell denominó a los genes involucrados *genes de histocompatibilidad* (H).

En esa misma época, Peter Gorer estudiaba los grupos sanguíneos de los eritrocitos de ratones, lo cual le permitió describir el antígeno II, mismo que sólo se expresaba en ciertas cepas de ratones. Uno de sus hallazgos relevantes fue la inducción de anticuerpos contra el antígeno II en ratones injertados con un sarcoma de ratón. Así, en la década de 1940, Gorer inició su colaboración con Snell, quien trabajaba en Jackson Laboratory en Bar Harbor, Maine. Un resultado de sus investigaciones fue la descripción de que el *locus* H es idéntico al *locus* que codifica el antígeno II, por lo que en lo sucesivo se le llamó *locus* de histocompatibilidad 2, o H-2. Más tarde se obtuvieron antisueros contra el H-2 al inmunizar células linfoides de una cepa congénica en otras; tales antisueros se emplearon en ensayos de citotoxicidad mediada por fijación de complemento sobre células linfoides provenientes de diversas cepas de ratones singénicos y congénicos. Esto fue definiendo las especificidades H-2, que a la postre llevarían a identificar todos los *loci* del MHC del ratón.

Tal vez la serología del H-2 inspiró a Jean Dausset y sus colegas, quienes (a principios de la década de 1950) describieron que en el suero de individuos politransfundidos estaban presentes anticuerpos que aglutinaban leucocitos de los donadores, pero no los del paciente. El mismo resultado se observó en el suero de mujeres multíparas. Los primeros anticuerpos obtenidos mediante transfusiones planeadas a partir de un mismo donador

booksmedicos.org

fueron descritos en 1958 y se les denominó Mac. Desde entonces se llamó a estos antígenos HLA (por sus siglas en inglés *Human Leucyte Antigens*). En 1962, J.J. van Rood utilizó varios sueros para describir el primer grupo reactivo en los leucocitos humanos, a los que denominó 4A y 4B. En 1964, Payne y Bodmer describieron el segundo grupo: LA1 y LA2. Por otro lado, en 1962 F.T. Rapaport describió la existencia de grupos tisulares entre individuos sometidos a injertos de piel. Más adelante, Dausset y Rapaport demostraron que los grupos tisulares eran los mismos que los grupos presentes en los leucocitos, de tal manera que el sistema HLA resultó ser el MHC humano. Cabe resaltar los esfuerzos realizados al principio por D. Bernard Amos para coordinar la primera reunión de los grupos de investigación del HLA realizada en Durham, Carolina del Norte, en 1964. Estas reuniones se llevan a cabo hasta la fecha y se denominan International Histocompatibility Workshops (la información sobre sus resultados puede consultarse en línea en el sitio del mismo nombre).

Una vez identificada la participación del H-2 y el HLA en los trasplantes, en la década de 1970 se describieron dos hallazgos de extraordinaria importancia para sentar las bases de lo que sería la descripción de la función de las moléculas del MHC.

El primer hallazgo estuvo relacionado con la capacidad heredable de producir anticuerpos contra algunos antígenos. Baruj Benacerraf, al utilizar cobayos exogámicos inmunizados con dinitrofenilo acoplado a poli-L-Lisina, demostró que la producción de anticuerpos estaba controlada por un gen autosómico dominante; por medio del empleo de dos cepas endogámicas, las cepas 2 y 13, confirmó sus resultados del control genético de la respuesta inmunológica. El primer mapeo de los genes que controlan la producción de anticuerpos fue descrito por Hugh McDevitt, quien identificó la cepa de ratones C57 como alta respondedora contra el polímero (Tyr-Glu)-Ala-Lys, mientras que la cepa CBA fue baja respondedora. Los genes autosómicos dominantes que controlaban esta capacidad de producción de anticuerpos se denominaron inmunorrespuesta-1 (Ir-1), y mediante el empleo de cepas de ratones generadas por George D. Snell fue posible demostrar que dicha respuesta se asociaba con el H-2.

El segundo hallazgo lo describieron Rolf Zinkernagel y Peter Doherty, quienes, al estudiar la respuesta de células T citotóxicas (CTL) contra el virus de la coriomeningitis, demostraron que los ratones infectados con éste generaban una respuesta citotóxica específica. Por medio de ensayos *in vitro* describieron que esas CTL fueron capaces de eliminar las células infectadas sólo cuando las CTL y las células infectadas expresaban el mismo H-2; a este fenómeno se le llamó restricción genética de la respuesta inmune.

La importancia de estos hallazgos fue tal que George D. Snell, Jean Dusset y Baruj Benacerraf recibieron el premio Nobel en Medicina en 1980, mientras que a Peter Doherty y Rolf Zinkernagel se les otorgó en 1996.

Organización genómica del MHC en ratones y humanos

El MHC se refiere a una región del cromosoma 6 en humanos y del cromosoma 17 en los ratones. Allí se localizan los genes que codifican para proteínas involucradas en la presentación de antígeno a linfocitos T. En ambas copias de esos cromosomas hay tres *loci* que codifican moléculas clase I (MHC-I) y tres que codifican para moléculas clase II. En humanos, los MHC-I se denominan HLA-A, HLA-B, y HLA-C, mientras que los MHC-II son HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR. En los ratones los *loci* que codifican para MHC-I son K, D y L, en tanto que los MHC-II son I-A e I-E. Una característica muy importante de los genes del MHC es su polimorfismo, y las variantes de los genes se llaman alelos. Entre la población existe una gran variedad de alelos de HLA; a la fecha se han descrito más de 9 000 alelos clase I y más de 3 000 clase II. A las moléculas del MHC con gran polimorfismo se les conoce como MHC clásicas. Dentro del MHC también se localizan *loci* que codifican para alelos con bajo polimorfismo, llamados moléculas no clásicas. En humanos, HLA-G, HLA-F y HLA-E codifican para MHC-I, mientras que HLA-DM y HLA-DO codifican para MHC-II. La contraparte en ratón son M, Q y T, las cuales codifican para MHC-I, en tanto que H2-M y H2-O codifican para MHC-II. Además de los *loci* mencionados, dentro del MHC también están presentes genes que codifican para otro tipo de proteínas, por ejemplo dos subunidades de los proteasomas *LMP2* y *LMP7*, transportadores de los péptidos antigénicos TAP-1 y TAP-2; proteínas del complemento C4 factor B y C2, y las citocinas TNFα y TNFβ (Figura 12-1).

El grupo de genes codificados dentro del MHC se denomina haplotipo; éste se hereda en bloque, de tal manera que un individuo heterocigoto hereda el paterno y también el materno. Aunque en ocasiones se presentan recombinaciones que originan un haplotipo diferente a los paternos, estos eventos son raros ya que la frecuencia de recombinaciones

booksmedicos.org

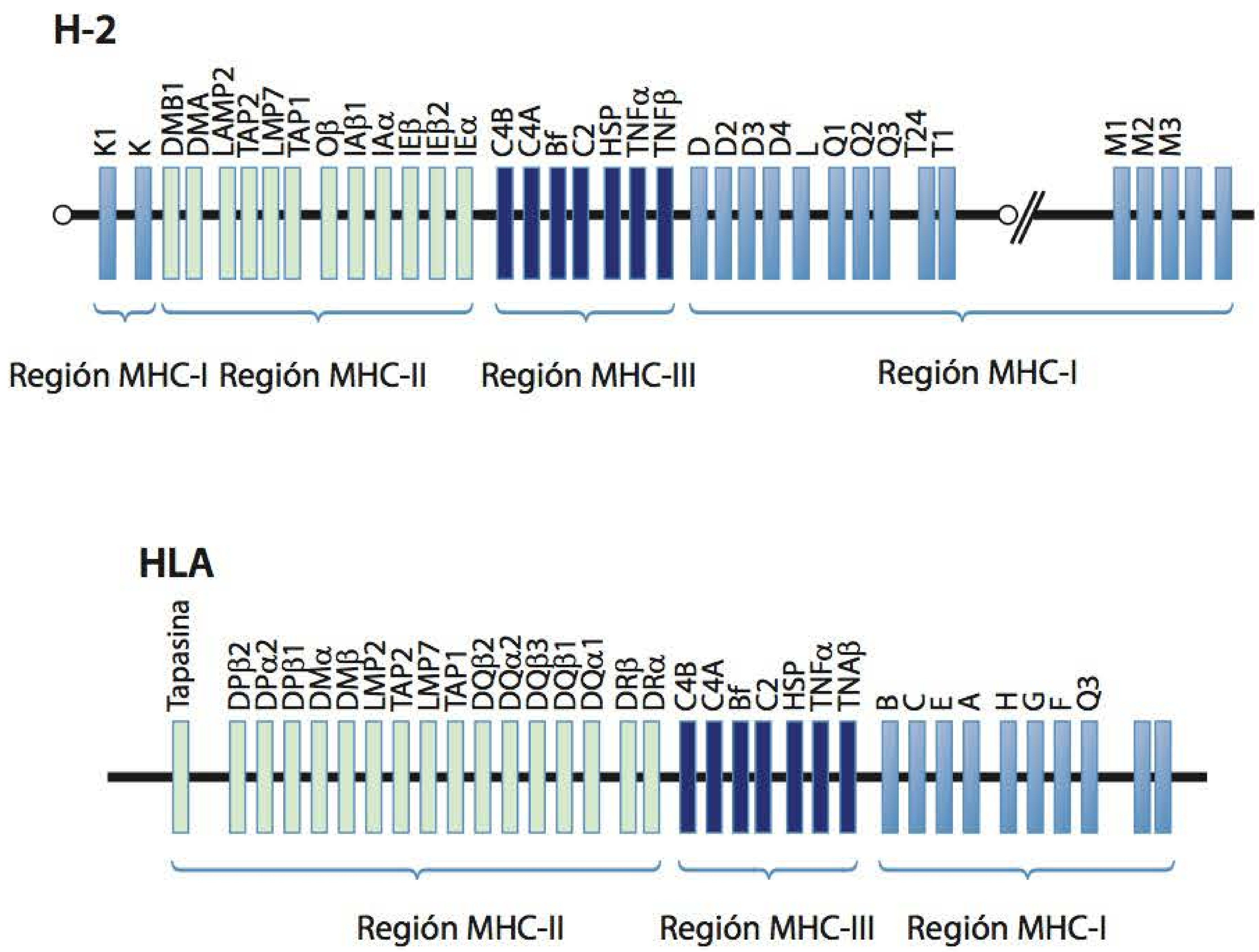


Figura 12-1. Esquema simplificado de la organización genómica del MHC humanos y ratón
En la parte superior de la figura (H-2) se describe la posición en el cromosoma de los genes que codifican para las moléculas clase I, clase II y clase III de MHC de ratón. En la parte inferior (HLA) de igual manera se describe la posición de los genes que codifican para las moléculas clase I, clase II y clase III de humanos.

meióticas son del orden de 1% entre *loci* homólogos maternos y paternos del MHC. Los genes clases I y II son codominantes, del tal manera que las células del organismo expresan el haplotipo heredado de ambos progenitores. Así, todas las células del organismo expresan seis moléculas clase I clásicas (tres de origen paterno y tres de origen materno), mientras que las células de origen mieloide, además de las moléculas de clase I, también expresan seis moléculas clase II (tres de origen paterno y tres de origen materno).

Nomenclatura de HLA

El HLA se localiza en la región 6p21.3 del brazo corto del cromosoma 6, y abarca cerca de 4 000 Kb, donde se codifican más de 220 genes con diversas funciones. El comité de nomenclatura para el HLA de la Organización Mundial de la Salud es el encargado de nombrar a los nuevos genes, las secuencias de los alelos y vigilar todo lo que concierne al sistema HLA. Los alelos de HLA se nombran con un número que es único para cada uno cuando son definidos serológicamente, de tal manera que el *locus* es denominado con una letra y con el número del alelo; por ejemplo, HLA-A1, HLA-DR4. Cuando se nombran con base en la secuencia nucleotídica, al *locus* se le denomina con una letra y un número de cuatro a ocho dígitos; los primeros dígitos corresponden al antígeno serológicamente identificado, los siguientes dígitos al subtipo y se asignan conforme se obtiene la secuenciación del gen. Así, por ejemplo, HLA-A*02:01 corresponde al *locus* A, grupo 2, alelo 1. Con seis dígitos se identifican los alelos que son diferentes en su secuencia nucleotídica pero no en la de aminoácidos; por ejemplo, HLA-A*02:03:01 y HLA-A*02:03:02 corresponden al *locus* A, grupo 2, alelos 3. Con siete y ocho dígitos se designan los alelos con polimorfismos en los intrones o en regiones no traducidas. Es posible consultar mayores detalles acerca de la nomenclatura y las actualizaciones de los alelos HLA en el sitio electrónico del Nomenclature Committee for Factors of the HLA System.

Estructura de moléculas clases I y II

Moléculas clase I

Las moléculas MHC-I clásicas son glicoproteínas transmembranales heterodiméricas formadas por una cadena α y una β_2 microglobulina (β_2m). La cadena α, también conocida como cadena pesada, tiene

booksmedicos.org

un peso molecular entre 44 a 47 kD y está codificada por los *loci* HLA-A, B y C humanos, mientras que en ratón por los *loci* K, D, y L. En el cromosoma 15 en humanos y en el 2 del ratón se codifica la β_2m que tiene un peso molecular de 12kD. Ambas proteínas son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas Ig; la cadena α posee tres dominios extracelulares de Ig (α1, α2 y α3) de unos 90 aminoácidos cada uno; una región transmembranal de cerca de 25 aminoácidos hidrofóbicos y una región carboxilo terminal citoplasmática de unos 30 aminoácidos hidrofílicos. La β_2m, también llamada cadena ligera, tiene sólo un dominio de Ig de unos 90 aminoácidos con semejanza a un dominio constante de Ig y se une a todas las diferentes cadenas α de las MHC-I.

La estructura tridimensional de las moléculas MHC-I se determinó mediante cristalografía de rayos X, lo que permitió establecer con claridad que su función es la de presentar el antígeno a los linfocitos T CD8. En el caso de estas moléculas, el antígeno es un péptido de entre ocho a 11 aminoácidos de longitud, el cual proviene principalmente de la degradación de proteínas en el citosol por el proteasoma. Los dominios α1 y α2 se pliegan de manera que forman una plataforma de ocho hojas anti-paralelas (cuatro del domino α1 y cuatro del dominio α2); sobre esa plataforma se ubican dos estructuras en alfa-hélices (una pertenece al domino α1 y la otra al dominio α2), para formar la hendidura donde se une el péptido. Los residuos polimórficos de las moléculas MHC-I se localizan en los dominios α1 y α2; por lo tanto, esas diferencias polimórficas permiten que cada alelo pueda unir y presentar péptidos específicos de cada uno de los alelos. El domino α3 se pliega como un dominio de Ig para unirse de manera no covalente con la β_2m, que también adopta una plegamiento de dominio de Ig. Este par de dominios se localiza debajo de la hendidura donde se une el péptido. El dominio α3, además, tiene un sitio de unión para la cadena α del correceptor CD8 (Figura 12-2).

Moléculas clase II

Las moléculas MHC-II son glicoproteínas transmembranales heterodiméricas formadas por la unión no covalente de una cadena α y una cadena β. La cadena α presenta poco polimorfismo y tiene un peso molecular entre 32 y 34 kD, mientras que la cadena β presenta mucho polimorfismo y tiene un peso molecular entre 29 y 32 kD. Ambas cadenas están codificadas los genes A y B ubicados en la región II del MHC; en humanos corresponden a los *loci* HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ, y en ratón a los *loci* I-A e I-E. Las cadenas α y β son miembros de la superfamilia de Ig y poseen dos dominios extracelulares de Ig, denominados α1, α2, β1 y β2, de cerca de 90 aminoácidos; una región transmembranal de unos 23 residuos hidrofóbicos y una región citoplasmática de unos 15 aminoácidos hidrofílicos.

Al igual que para las moléculas MHC-I, la estructura tridimensional de las moléculas MHC-II se

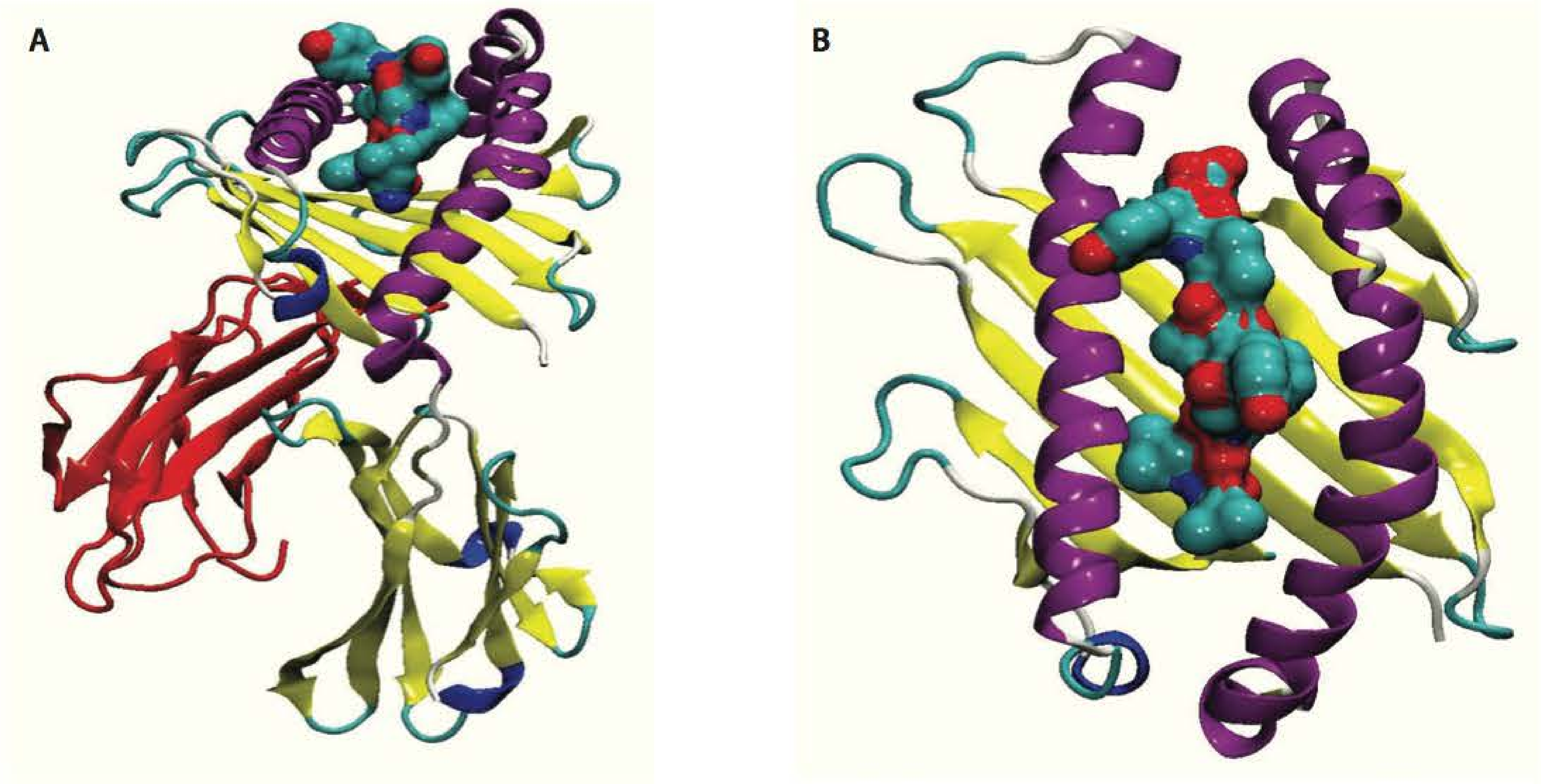


Figura 12-2. Estructura tridimensional de la molécula MHC-I
A) Modelo de lazos donde se muestra la estructura de la parte extracelular de la molécula MHC-I y el péptido unido a ésta (los dominios α1, α2, en amarillo y púrpura; el dominio α3 en amarillo y azul. En rojo β_2m y el péptido en verde y rojo). B) Esquema de hojas beta-plegadas de los dominios α1 y α2 (en amarillo) y las alfa-hélices (en púrpura) sobre esos dominios y el péptido (en verde y rojo) (PDB ID. 1BD2).

booksmedicos.org

determinó mediante cristalografía de rayos X, y permitió establecer con claridad su función, que es presentar el antígeno a los linfocitos T CD4. En este caso, el antígeno es un péptido de entre 10 a más de 20 aminoácidos de longitud, aunque los óptimos son de 12 a 16 residuos de longitud, y provienen sobre todo de la degradación de proteínas en la vía endocítica, principalmente por las catepsinas. Los dominios α1 y β1 se pliegan formando una plataforma de ocho hojas beta-antiparalelas (cuatro de α1 y cuatro de β1); sobre esa plataforma se ubican dos estructuras en alfa-hélices (una pertenece al domino α1 y la otra al dominio β1), lo que forma la hendidura donde se une el péptido. Los residuos polimórficos de las moléculas MHC-II se localizan en los dominios α1 y β1; por lo tanto, al igual que las moléculas MHC-I, esas diferencias polimórficas permiten que cada alelo pueda unir y presentar péptidos específicos de cada uno de los alelos. Los dominios α2 y β2 se pliegan como dominios de Ig, se aparean entre sí y se localizan por debajo de la hendidura donde se une el péptido. Ambos dominios contribuyen a formar un sitio de unión para el correceptor CD4 (Figura 12-3).

Regulación de la transcripción del MHC

Los factores de transcripción regulan la expresión de los genes al unirse a elementos conservados en el DNA del promotor correspondiente. Éstos, además, interaccionan con proteínas que incrementan o inhiben su actividad, como los complejos modificadores de la estructura de la cromatina y el complejo de preinicio de la transcripción. Por lo tanto, el nivel de expresión de un gen dependerá del arreglo de proteínas que predomine en determinado microambiente; por ejemplo, homeostasis o desequilibrio.

El nivel de expresión de diversos genes también es dependiente del órgano o tejido; tal es el caso de la expresión de los genes del MHC-I y MHC-II, cuya expresión es variable debido a la presencia de factores de transcripción, activadores o represores específicos de tejido. En la Tabla 12-1 se muestra que la expresión de las moléculas del MHC es mayor en los tejidos linfoides, menor en los órganos periféricos y muy baja o nula en las células neuronales.

Aunque con diferentes niveles, la expresión de las moléculas clásicas del MHC-I es constitutiva en todas las células nucleadas, por lo que sus genes se encuentran transcripcionalmente activos. A diferencia de éstas, las moléculas clásicas del MHC-II sólo se expresan de modo constitutivo en células presentadoras de antígeno; no obstante, su expresión es inducible en otras estirpes celulares bajo condiciones inflamatorias.

Al caracterizar los promotores de las moléculas del MHC-I, MHC-II y β_2m se encontró que conservan algunos elementos y que, por lo tanto, responden de manera similar a estímulos como citocinas inflamatorias e inmunomoduladores. El siguiente texto se enfoca en la regulación del promotor de las moléculas del MHC-I. En su mayoría, los elementos que regulan la expresión de las moléculas del MHC-I se encuentran dentro de los primeros 250 pares de bases río arriba del sitio de inicio de la transcripción, en los segmentos proximal y distal.

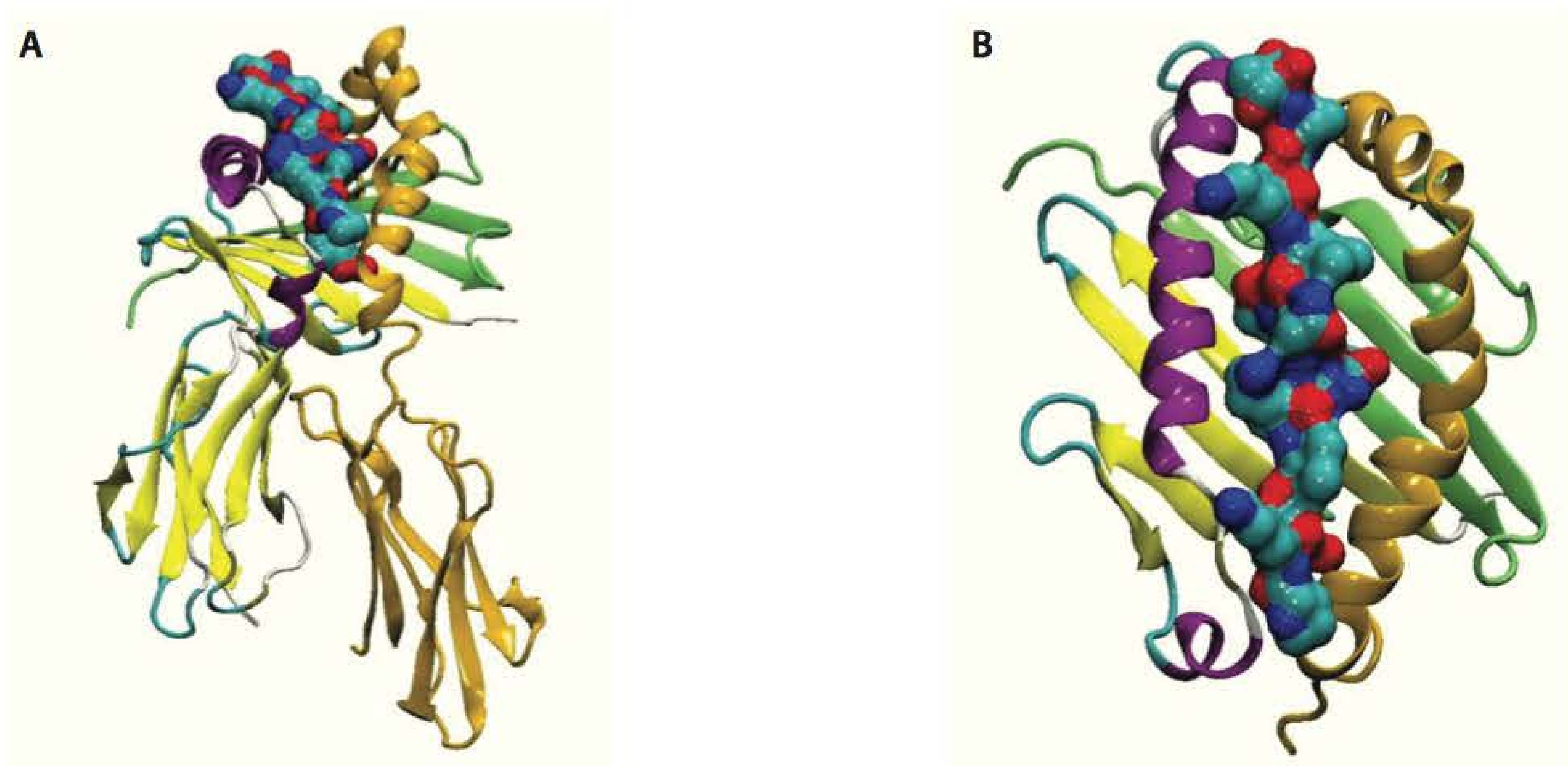


Figura 12-3. Estructura tridimensional de la molécula MHC-II
A) Modelo de lazos donde se muestra la estructura de la parte extracelular de la molécula MHC-II y el péptido unido a ésta (los dominios α1 y β1 en púrpura y *beige*; el dominio α2 en amarillo y en *beige*; el dominio β2 y el péptido en verde y rojo). B) Esquema de hojas betaplegadas de los dominios α1 (en amarillo) y β1 (en *beige*) y las alfa-hélices (en púrpura y *beige*) sobre esos dominios y el péptido (en verde y rojo) (PDB ID. 1FYT).

booksmedicos.org

Segmento proximal

El segmento proximal se conoce como promotor mínimo y, según su nombre lo indica, es la región mínima de DNA necesaria para reclutar el complejo de preinicio de la transcripción e iniciar la síntesis del RNA. Este complejo consta de la proteína de unión a la caja o secuencia TATAA (TBP del inglés *TATA Binding Protein*), de 11 subunidades o factores asociados con TBP (TAF del inglés *TATA Associated Factors*) y de la RNA polimerasa II.

En los genes del MHC-I el promotor mínimo se ubica entre las posiciones –68 a +14, en donde se localizan cuatro elementos conservados y relevantes para la transcripción de genes eucariotas: CCAAT, TATAA-like, una región rica en CG y un motivo iniciador conocido como Inr (véase la Figura 12-4).

Enseguida se describe la función de cada elemento:

a) La caja CCAAT se encuentra sólo en promotores de genes eucariontes y se le ha atribuido la función de estabilizar el complejo de preinicio de la transcripción y unir a la RNA-polimerasa para dar inicio a la transcripción.

b) La caja TATAA-like es una variante de la caja TATAA; por lo general se localiza en la posición –30 y es el motivo más conservado entre especies. Como se describió antes, al igual que la caja CCAAT este elemento tiene la función de reclutar el complejo de preinicio de la transcripción.

c) La región rica en CG es un sitio de unión para el factor de transcripción Sp1; suele ubicarse entre –200 y –50 pb, y su presencia correlaciona con los promotores de genes que se expresan constitutivamente en todas la células. El Sp1 es un factor de transcripción con un dominio de dedo de zinc que puede interaccionar con proteínas, como modificadores de la cromatina, por lo que su actividad como inductor o represor depende de las proteínas con las cuales se asocie.

d) El elemento Inr se localiza en el sitio de inicio de la transcripción, es el elemento más común en los promotores mínimos, y también tiene capacidad de reclutar el complejo TFIID. Cuando se encuentra a una distancia de 30 pares de bases, o menos, del elemento TATA actúan en forma sinérgica.

El estudio de los elementos proximales del promotor del MHC-I se ha realizado a partir del transgen

Tabla 12-1. Niveles de expresión de moléculas del MHC-I y del MHC-II en diversos tejidos

Órgano/tejido	MHC-I	MHC-II
Leucocitos	+++	+++
Pulmones	++	+++
Nódulos linfáticos	++	++
Próstata	++	++
Glándulas adrenales	+	+
Hígado	+	+
Tejido adiposo	+	+
Colon	+	+
Corazón	+	+
Riñón	+	+
Testículos	+	+
Glándulas tiroides	+	+
Músculo esquelético	+	+
Ovarios	+	+
Mama	+	+
Cerebro	+/-	+/-

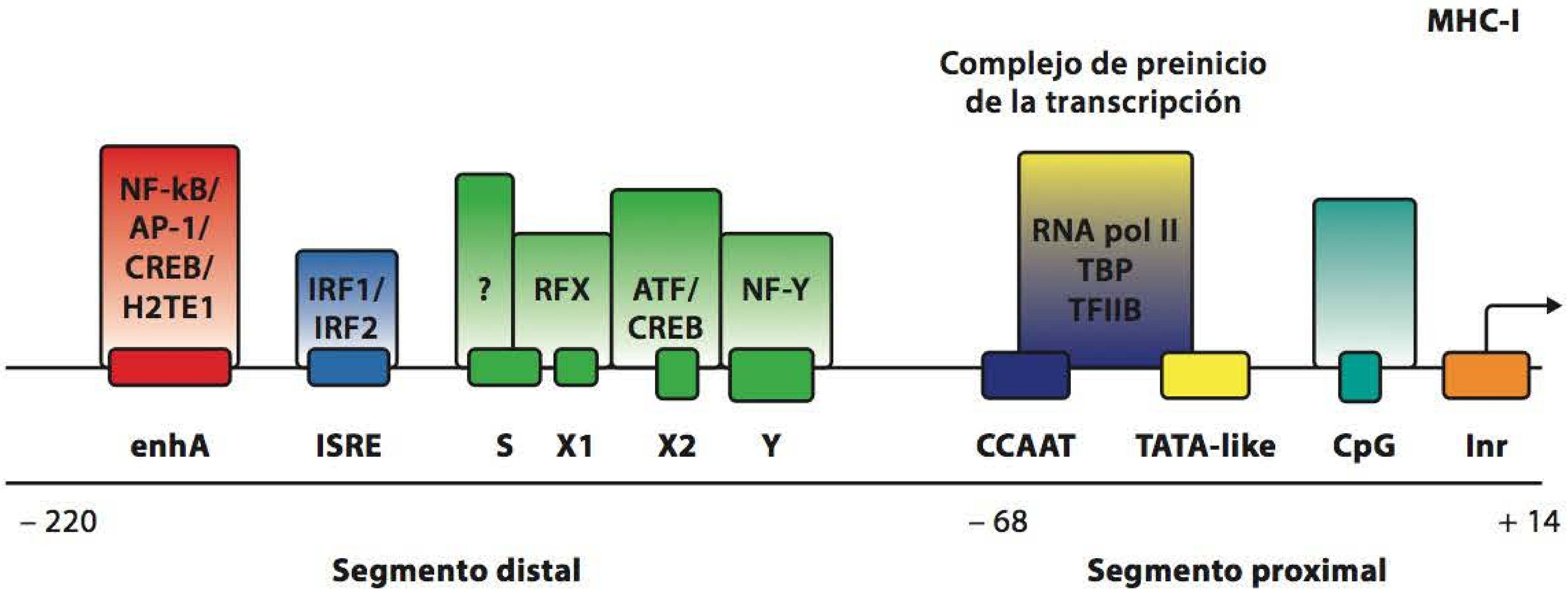


Figura 12-4. Representación de la región promotora de las moléculas del MHC-I
Los elementos que regulan la transcripción de las moléculas del MHC-I se agrupan en los segmentos proximal y distal. En el proximal se encuentran algunos elementos característicos de los promotores mínimos, en tanto que en el distal se encuentran los elementos reguladores específicos de tejido y de estímulos como citocinas e inmunomoduladores.

booksmedicos.org

PD-1, derivado de un gen del MHC-I que, por lo tanto, muestra los mismos patrones de expresión específicos de tejido y responde a los estímulos de manera semejante. Mutaciones puntuales en cada elemento en el promotor del transgen han permitido concluir que, en condiciones basales, los elementos CCAAT y TATAA-like regulan la expresión constitutiva en tejidos linfoides, la región rica en CG muestra una respuesta variable que no permite determinar su función con claridad y el elemento Inr es un regulador negativo de la transcripción.

Ante condiciones inflamatorias como el estímulo con IFN-γ —el principal inductor de la expresión de los genes del MHC-I—, los elementos Inr y CG mutados no muestran actividad a nivel de promotor. Lo anterior indica que en condiciones homeostáticas dichos sitios funcionan a modo de represores, pero en condiciones inflamatorias funcionan como activadores.

A diferencia de la mayoría de promotores en eucariontes, ninguno de los elementos antes descritos resulta necesario para la expresión de las moléculas del MHC-I.

Elementos distales

En el segmento distal se localizan tres elementos reguladores desde la posición −68 hasta la −220 pares de bases río arriba del sitio de inicio de la transcripción: el enhancer A (enhA), el elemento de respuesta estimulado por IFN (ISRE) y el módulo SXY (*véase* la Figura 12-4).

a) Al enhA se le atribuye la función de regular el nivel de expresión basal del MHC-I en cada tejido. A través de ensayos de retardamiento electroforético (EMSA) se determinó que los factores de transcripción NF-κB, AP-1, CREB y H2TF1 se pueden asociar con dicho elemento en células procedentes del bazo y el hígado, órganos en los cuales hay un nivel medio de expresión del MHC-I. En contraste, en células provenientes del cerebro —en las cuales la expresión del MHC-I es muy baja o nula— dichos factores de transcripción son incapaces de asociarse con el elemento enhA.

b) El ISRE une los factores de transcripción IRF1 e IRF2, cuya expresión se genera como consecuencia de la señalización mediante IFN-γ. El IRF-1 es un activador de la transcripción y el IRF-2 un inhibidor. Ambos compiten por el mismo sitio de unión al DNA, por lo que a pesar de que la citocina inflamatoria IFN-γ es el principal inductor de la transcripción del MHC-I, también es capaz de regular negativamente su actividad.

c) El módulo SXY está formado por cuatro elementos (S, X1, X2 y Y), que unen al complejo RFX, formado por los factores de transcripción RFX5, RFXB/ANK y RFXAP, así como a ATF, CREB y NF-Y. Al complejo RFX también se le denomina enhanceosoma, debido a que funciona como plataforma para reclutar proteínas coactivadoras NLRC5 o CIITA.

Las NLRC5, CIITA y NLRP12 pertenecen a la familia de proteínas NLR. A los miembros de dicha familia se les ha descrito como sensores de DAMP y/o PAMP en el citosol de las células, que participan ensamblando los inflamasomas para activar las caspasas y generar las formas activas de las citocinas inflamatorias IL-1β y/o IL-18. De manera alternativa a dicha función, algunos miembros de esta familia también actúan como moduladores de los niveles de expresión del MHC-I y MHC-II.

La proteína NLRC5 mantiene la expresión del MHC-I de diversos tejidos, pues su silenciamiento en líneas celulares provenientes del riñón, los linfocitos y el epitelio disminuyen la expresión de las moléculas del MHC-I en la superficie de la célula. Por el contrario, la sobreexpresión de la proteína incrementa los niveles del MHC-I.

El mecanismo que emplea la NLRC5 para mantener el nivel de expresión del MHC-I se da por medio de su asociación con el factor de transcripción RFXANK/B en el módulo SXY, y con histonas acetiltransferasas como CBP/p300, lo cual permite el mantenimiento de la forma laxa y transcripcionalmente activa del DNA. El incremento en la expresión del MHC-I después del estímulo con interferones α, β y γ puede ser resultado, en parte, debido a que dichos estímulos también promueven el incremento de la expresión de NLRC5.

Otra proteína NLR moduladora de los niveles de expresión de genes clásicos y no clásicos es NLRP12, cuya expresión es predominante en células de estirpe mieloide. El mecanismo que emplea para mantener los niveles del MHC-I no se ha dilucidado, pero se conoce que su función impacta la transcripción de los genes.

Aunque ambas proteínas NLRC5 y NLRP12 incrementan la expresión del MHC-I al ser sobreexpresadas, ninguna de éstas es indispensable para que ocurra la transcripción de los genes del MHC-I, y no afectan la actividad del promotor del MHC-II.

A diferencia de éstas, la proteína CIITA es indispensable para que ocurra la transcripción de los genes del MHC-II, y su ausencia o falta de actividad genera inmunodeficiencias severas por la expresión deficiente de moléculas del MHC-II. Su expresión está restringida a células presentadoras de antígeno (APC, por sus siglas en inglés), pero bajo

booksmedicos.org

condiciones inflamatorias ésta es inducible en células de otras estirpes celulares.

La proteína CIITA, al igual que la NLRC5, se asocia con el complejo RFX y a complejos remodeladores de la cromatina (como p300/CBP, PCAF y SWI/SNF), para formar parte del enhanceosoma (véase Figura 12-5). Sin embargo, la CIITA también funciona como regulador negativo de la transcripción a través de su asociación con desacetilasas de histonas (HDAC), en particular HDAC1 y HDAC2, lo que genera de nuevo la forma compacta y transcripcionalmente inactiva de la cromatina.

Debido a que los promotores de las moléculas del MHC-I, β_2m y MHC-II conservan el módulo SXY, su actividad transcripcional es dependiente del enhanceosoma.

Al contrario del incremento en la expresión de las moléculas del MHC en condiciones inflamatorias, los ambientes inmunosupresores (como infecciones virales, episodios de estrés o tratamiento con inmunomoduladores, en especial hormonas esteroides) provocan el decremento en su expresión.

Algunos virus, entre otros HSV, HCMV, EBV y CPXV han desarrollado mecanismos de evasión inmune que interfieren con el procesamiento y la presentación del antígeno pero, debido a que no impactan la regulación transcripcional, no se abordarán en esta sección.

El estrés fisiológico genera la liberación de hormonas corticoestroides hacia la circulación. Los corticoestroides poseen función antiinflamatoria e inmunosupresora, por lo que se emplean en el tratamiento de autoinmunidades o como profilaxis posterior a un trasplante alogénico, para evitar la enfermedad injerto contra huésped.

El mecanismo que emplean para interferir con la transcripción del MHC-I es evitar la formación de un complejo compuesto de la subunidad p50 de NF-κB y de AP-1 en la región denominada enhA.

Otros inmunosupresores que modulan la expresión de moléculas del MHC son las estatinas. Éstas actúan como antiinflamatorios al interferir con procesos como la expresión de la enzima iNOS, la proliferación de linfocitos T, la adhesión e infiltración de leucocitos al órgano blanco, y la reducción de la expresión de moléculas coestimuladoras y de la expresión de moléculas del MHC-I y MHC-II inducible por IFN-γ.

El mecanismo por medio del cual las estatinas afectan la expresión de las moléculas del MHC-I no es claro. Sin embargo, la inhibición de la expresión del MHC-II deriva del impedimento en la generación de CIITA, ya que éstas afectan la expresión de STAT-1, que es indispensable para la expresión de IRF-1, un factor de transcripción necesario para la transcripción de CIITA.

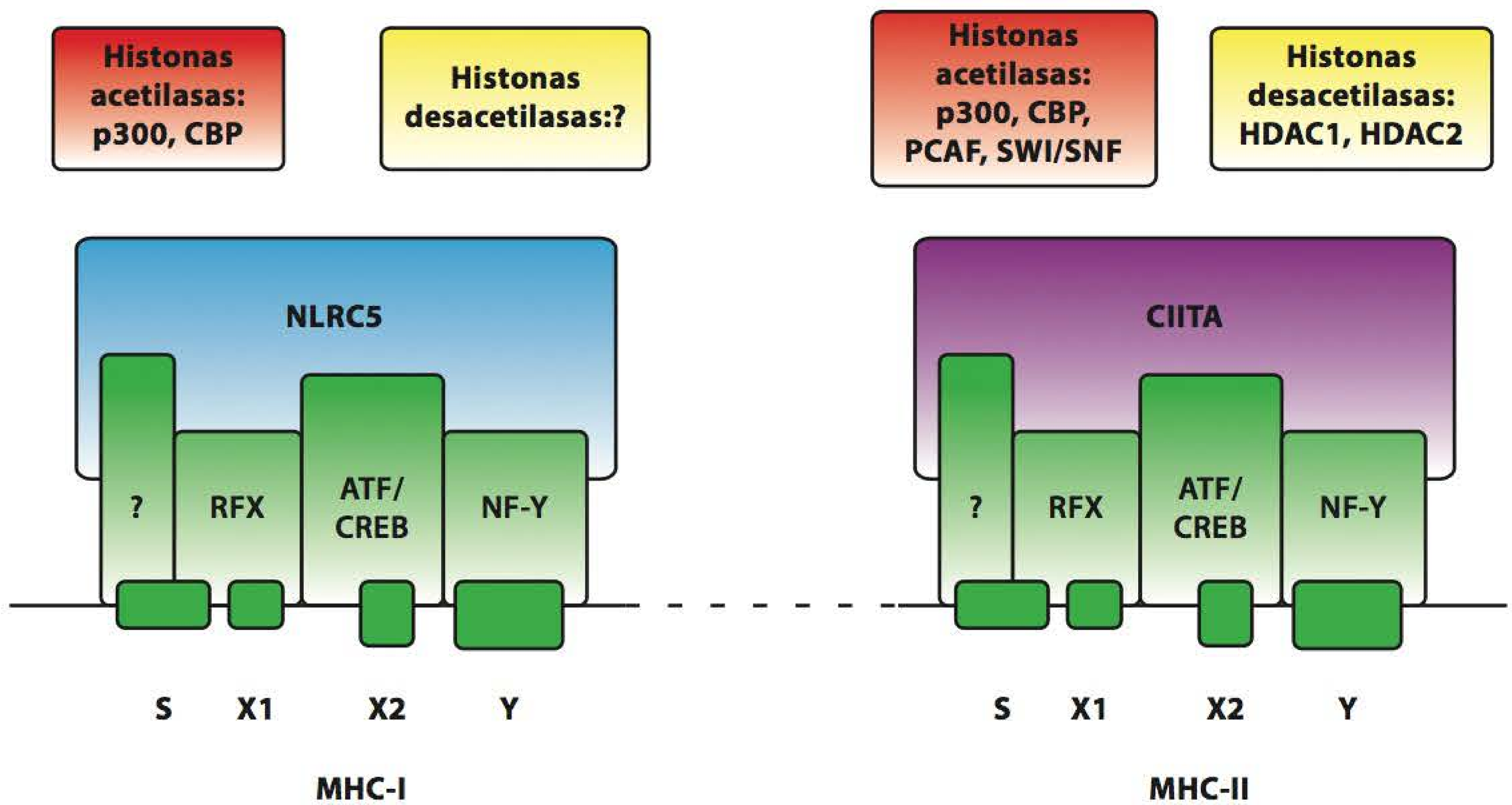


Figura 12-5. El enhanceosoma del MHC-I y MHC-II
Las proteínas NLRC5 y CIITA se asocian con el módulo SXY en el promotor de las moléculas del MHC-I y MHC-II, respectivamente, lo que incrementa su actividad transcripcional.

booksmedicos.org

HLA: IMPLICACIONES CLÍNICAS

Haplotipos del HLA como factores de predisposición genética a enfermedades

El componente genético es determinante para el desarrollo de diversas enfermedades. La asociación entre polimorfismos y enfermedades ha despertado interés en el área clínica debido a su utilidad como marcador de susceptibilidad y como factor pronóstico. Sin embargo, pueden estar implicados otros factores genéticos, ambientales y los hábitos alimentarios.

La asociación entre la presencia de haplotipos específicos de HLA y la frecuencia en el desarrollo de una patología se ha descrito para cientos de enfermedades. En la Tabla 12-2 se describen enfermedades con alta incidencia entre individuos con haplotipos específicos de HLA, lo mismo que el mecanismo responsable de la respuesta inmune adversa. En general, debido a la naturaleza de las moléculas del HLA de presentar péptidos a los linfocitos T, se ha determinado que los péptidos modificados son presentados a los linfocitos T y provocan una respuesta inflamatoria. En la Tabla 12-3 se describe la asociación entre reacciones adversas a fármacos y el HLA.

Moléculas del HLA: responsables del éxito o rechazo de un trasplante alogénico

El trasplante es el procedimiento de elección cuando se requiere del reemplazamiento de un órgano debido a la pérdida de su función. Entre los trasplantes más comunes se encuentran los de riñón, corazón, hígado y células hematopoyéticas.

Para que un trasplante se pueda efectuar con éxito se requiere de cierto grado de histocompatibilidad entre el donador y el receptor del órgano, así como un ambiente inmunosupresor generado por células T reguladoras que limitan las respuestas de los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos T cooperadores.

Por el contrario, si el grado de histocompatibilidad es pobre y/o el organismo no puede mantener un estado tolerogénico, se inician reacciones de alorreconocimiento, en las cuales las células del huésped reconocen las moléculas del MHC presentes en las células del órgano como extrañas, e inician respuestas desencadenadas principalmente por linfocitos T CD8, T CD4 y células NK, que culminan con la destrucción y el rechazo del tejido.

En un trasplante de células hematopoyéticas, también conocido como trasplante de médula ósea,

Tabla 12-2. Enfermedades con alta incidencia entre individuos con haplotipos específicos de HLA y mecanismo responsable de la respuesta inmune adversa

Enfermedad	Haplotipo de HLA asociado	Mecanismo
Enfermedad celiaca	Heterodímero DQA1*05:01, DQB1*02:01	Los péptidos derivados del gluten sufren una modificación postraduccional de desaminación por la enzima transglutaminasa 2. El péptido modificado es presentado por las moléculas del MHC-II, lo cual provoca la expansión de linfocitos T CD4 específicos, así como el reclutamiento de linfocitos intraepiteliales y un infiltrado inflamatorio en la lámina propia. El daño en el tejido provoca la mala absorción de nutrientes.
Artritis reumatoide	DRB1*04:01 DRB1*04:04 DRB1*04:05	Las moléculas del MHC-II que contribuyen a la patología de la enfermedad presentan un antígeno compartido y conservan la secuencia de aminoácidos 70-74 que se localiza en la tercera región hipervariable de la cadena DRB1. La naturaleza del péptido presentado se desconoce, pero existe una correlación entre los pacientes que presentan el haplotipo mencionado y la presencia de anticuerpos contra péptidos citrulinados, una modificación postraduccional que ocurre en condiciones inflamatorias. El infiltrado inflamatorio destruye las coyunturas sinoviales, lo que afecta principalmente manos y pies.
Diabetes mellitus tipo 1	DQB1*03:02 DQB1*02:01 DQB1*03:03	Los alelos que contribuyen a la enfermedad se caracterizan por conservar al aminoácido alanina o serina en la posición 57 en la cadena DQβ de la molécula DQB1. Dicho aminoácido es crucial para la estabilidad del péptido en el sitio de unión y, por lo tanto, del repertorio de péptidos que puedan ser unidos y presentados a las células T. La reacción inmune que se desencadena culmina con la destrucción de las células β pancreáticas.

booksmedicos.org

Tabla 12-3. Asociación entre reacciones adversas a fármacos y el HLA

Asociaciones MHC	Fármaco	Mecanismo
B*57:01	Abacavir	Síndrome de hipersensibilidad por abacavir. El fármaco se une a la hendidura de unión al péptido, lo que modifica el repertorio de péptidos presentados por el alelo y conlleva a la activación de linfocitos T CD8 que reconocen péptidos propios.
B*58:01	Alopurinol	Síndrome de Stevens Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de hipersensibilidad
B*15:02	Carbamazepina	Síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica
DOB1*03:01 DRB1*13:02-DQB1*06:09	Aspirina	Asma/urticaria
DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*02:02	Lepatinib	Daño hepático inducido por fármacos
DR4	Hidralazina	Lupus eritematoso sistémico

se desea que las células madre hematopoyéticas del donador se implanten en los nichos hematopoyéticos en la médula ósea del huésped, para generar nuevas células precursoras que repueblen todas las estirpes celulares del individuo en los órganos y tejidos del sistema inmune.

Debido a que las nuevas células se encontrarán en circulación a través de todo el organismo, el éxito del trasplante depende de una respuesta alogénica moderada del donador contra el huésped (reacción injerto contra huésped). Es necesario que ésta permita la sobrevida de las nuevas células implantadas sin que destruyan los tejidos y órganos con los que están en contacto al grado de impedir su correcta función.

Los trasplantes de médula ósea se realizan en pacientes con enfermedades de origen hematológico, tales como cáncer de células mononucleares o autoinmunidades. El alorreconocimiento en un grado moderado es deseable para eliminar las células malignas o autorreactivas remanentes en el individuo después del proceso de inmunoablación. En el caso del cáncer la reacción se conoce como enfermedad injerto contra tumor.

HLA y tolerancia inmunogénica durante el embarazo

El embarazo es la única situación en la cual un organismo hemialogénico, el feto, coexiste naturalmente en paz con la madre. Algunos mecanismos para mantener un ambiente inmunosupresor son la desregulación de la señalización de linfocitos T como consecuencia de la expresión de la molécula inhibitoria PD-L1, el decremento en la expresión del receptor NKG2 en las células NK y la prevalencia de las citocinas antiinflamatorias TGF-β e IL-10.

La expresión de moléculas no clásicas del HLA-E, HLA-F y HLA-G, y la desregulación de la expresión de moléculas HLA-A, HLA-B y HLA-C clásicas y polimórficas también son fundamentales para evitar el rechazo del feto.

Diversos estudios concluyen que la expresión de HLA-G, una de las moléculas no clásicas de HLA, es un factor determinante para que se efectúe la reproducción debido a la expresión constitutiva de esta molécula en el tracto genital de la madre y en los trofoblastos que infiltran la decidua. También se ha demostrado que para que se lleve a cabo la concepción, se requiere de la presencia de una isoforma soluble de HLA-G en la sangre de la madre y el líquido seminal del padre.

Los polimorfismos en las moléculas del HLA-G se encuentran en la región 5' río arriba del sitio de inicio de la transcripción, y en la región 3' no transcrita. Éstos afectan la tasa de transcripción o la estabilidad del transcrito pero no la secuencia de la proteína, que es idéntica entre diversos individuos y, por lo tanto, incapaz de generar una reacción de alorreconcimiento.

Evidencias que refuerzan la importancia de la expresión de HLA-G durante el embarazo son:

a) La expresión de HLA-G y el número de células reguladoras es menor en la placenta de mujeres que presentan preeclampsia con respecto a las que no la presentan.

b) En mujeres, el bajo nivel de expresión de HLA-G correlaciona directamente con un polimorfismo en el exón 8.

c) La presencia de células $CD4^+$ HLA-G+ en la periferia de mujeres embarazadas sanas es mayor en relación con la de las mujeres con preeclampsia.

d) En hombres, la presencia del alelo HLA-G G*01:06 contribuye al riesgo de que la madre presente preeclampsia.

booksmedicos.org

Procesamiento de antígeno que genera péptidos presentados por MHC-I

Procesamiento de antígenos citosólicos

La vía de procesamiento que genera los péptidos presentados por moléculas MHC-I se orienta, en gran medida, hacia el procesamiento de proteínas sintetizadas por la célula; es decir, son proteínas endógenas localizadas en el citoplasma, el núcleo y las mitocondrias de las células. No obstante, los patógenos intracelulares, que residen en el citosol de las células infectadas, generan proteínas extrañas para el huésped. Entre estos patógenos se incluyen virus, bacterias, hongos o protozoos intracelulares. Por su parte, las células cancerosas alteran las proteínas propias y, en consecuencia, también se generan péptidos modificados a partir de esas proteínas. Una fuente importante a partir de la cual se generan péptidos endógenos presentados por moléculas de MHC-I son los productos incompletos de la traducción (DRIPs, por sus siglas en inglés *Defective Ribosomal Products*), las proteínas malformadas y aquellas que fueron retrotranslocadas del RE hacia el citosol.

Degradación de antígenos citosólicos

La maquinaria proteolítica que se encarga de la degradación del 80 a 90% de las proteínas intracelulares, tanto propias como extrañas, es un complejo enzimático macromolecular denominado proteosoma. Este complejo, compuesto de múltiples subunidades proteicas, se ensambla en forma de cilindro y está compuesto por múltiples subunidades proteicas; el proteosoma degrada, de forma selectiva, proteínas marcadas con varios monómeros de la proteína ubiquitina (polyUb). Como resultado, la cadena polipeptídica se abre y se extiende para ser hidrolizada, lo que produce péptidos de un tamaño de 3 a 25 residuos de aminoácidos. Estos péptidos son liberados en el extremo terminal del canal; a dicho proceso se le llama degradación de proteínas dependiente de Ub. El proteasoma tiene actividades tipo caspasa (hidroliza el enlace peptídico después de residuos de aminoácidos cargados negativamente), tipo tripsina (hidroliza la unión del péptido, por lo general después de residuos de aminoácidos cargados positivamente) y tipo quimiotripsina (hidroliza el enlace peptídico después de grandes residuos de aminoácidos hidrofóbicos).

El proteasoma está compuesto por dos subcomplejos básicos: el protesoma 20S (20S, 700kDa) y el activador PA700, o bien por la partícula reguladora 19S (19S, 900 kDa). El complejo 20S contiene subunidades con actividad proteolítica, mientras que el 19S incluye subunidades capaces de unirse a las cadenas de polyUb y al sustrato. Además, este complejo contiene isopeptidasas que cortan la Ub y ATPasas que abren la proteína sustrato y la llevan al canal nuclear del proteosoma.

El núcleo 20S está formado por siete diferentes subunidades α y por siete diferentes subunidades β, las cuales forman dos anillos de heptámeros acomodados de manera apilada; los anillos externos contienen únicamente las subunidades α y los internos tienen sólo las subunidades β. En cambio, la unidad 19S se puede ensamblar al complejo 20S, ya sea por uno o ambos extremos, para formar el proteosoma 26S y éste, a su vez, puede incluir proteínas regulatorias en los extremos terminales del núcleo 20S. Dichas proteínas interactúan con los anillos α de la subunidad 20S y producen las isoformas del proteosoma que afectan su actividad proteolítica. Sin embargo, aún no está claro cuáles son las implicaciones fisiológicas de estos complejos alternativos.

Por otro lado, además de la subunidad constitutiva del 20S, en los mamíferos existe el inmunoproteasoma, cuyo ensamblaje se incrementa por acción del IFN-γ que dispara un incremento en la síntesis de tres subunidades adicionales conocidas como: b1i (LPM2), b2i (LMP10) y b5i (LMP7), las cuales son incorporadas en el lugar de las subunidades constitutivas b1, b2 y b5. Básicamente, los productos generados por el inmunoproteasoma son péptidos empleados para la presentación de antígenos (Figura 12-6).

En el proteasoma existen tres compartimentos que incluyen dos cavidades externas, conocidas como antecámaras, y un centro proteolítico ubicado hacia la cámara interna. Dichos centros están formados por las subunidades β; el sustrato tiene acceso hacia el interior de la cámara proteolítica al pasar por la puerta formada por las α. No obstante, este acceso es limitado y depende de la activación del proteosoma. De hecho, se propone que el paso de las proteínas seleccionadas es a través de rearreglos conformaciones dependientes de ATP en las regiones N-terminales de las subunidades α que forman la puerta del complejo 20S. Tales cambios pueden darse ya sea mediante la interacción con partículas regulatorias o bien por la interacción con los sustratos. En ese sentido, la partícula reguladora 19S, componente clave del proteosoma 26S, depende del ATP para llevar a cabo su

booksmedicos.org

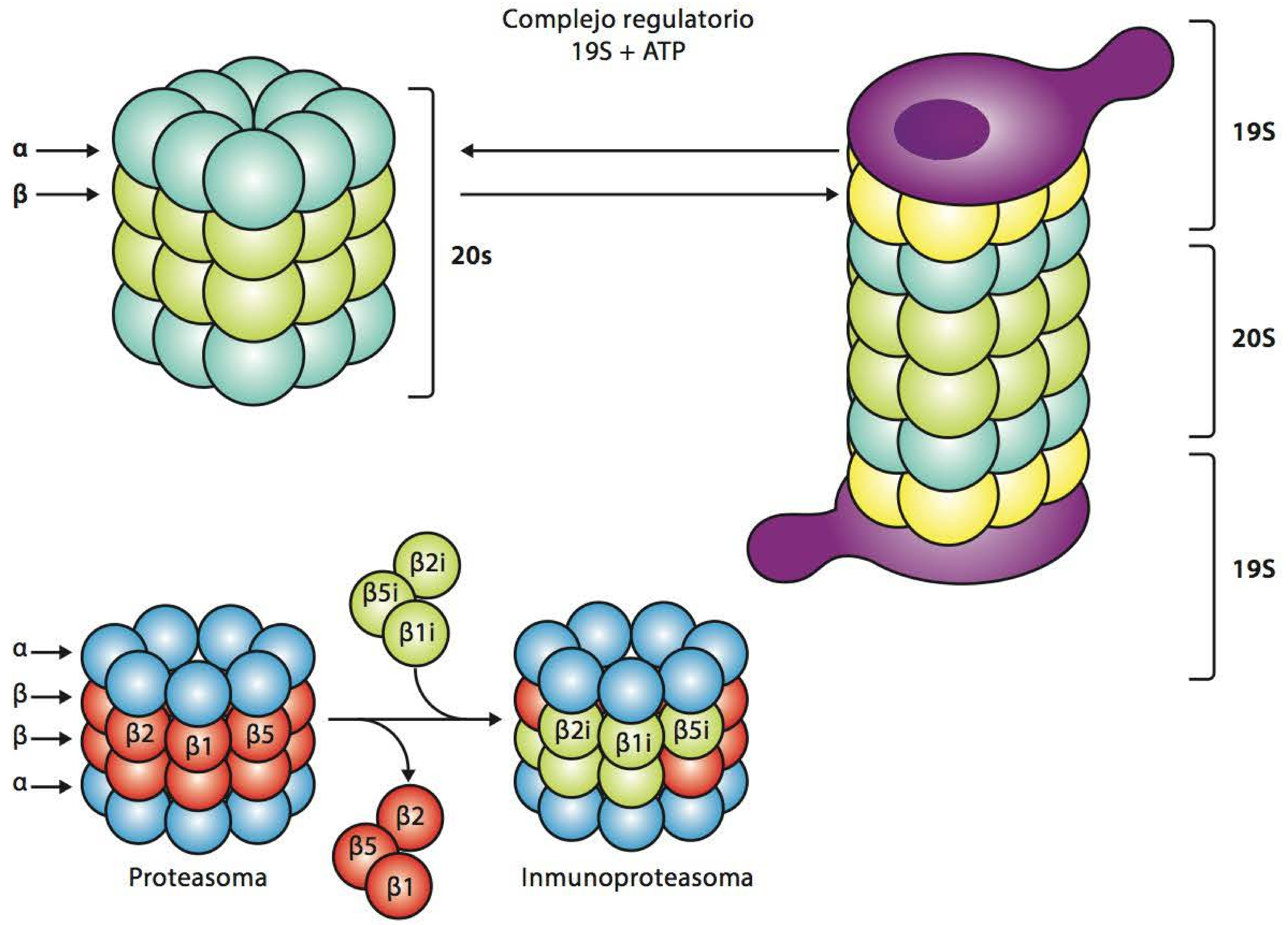


Figura 12-6. Esquema de la estructura del proteasoma e inmunoproteasoma
En esta representación del complejo multienzimático proteasoma se muestran las siete subunidades α y β; en partículas se señalan aquellas subunidades β que cambian para formar el inmunoproteasoma.

función: el reconocimiento de las proteínas poliubiquitinadas. Es decir, selecciona las proteínas sustrato que serán degradadas y, además, también participa en el despliegue y avance del sustrato en la cámara proteolítica, en la puerta de entrada del complejo 20S.

Por otro lado, en el citosol existen otras peptidasas como la leucina aminopeptidasa inducible por IFN-γ o la tripeptidil peptidasa II, que también generan péptidos aunque en menor medida, los cuales se unen a las moléculas de MHC clase I.

Transporte de péptidos desde el citosol al RE y ensamblaje de los complejos MHC clase I unidos con el péptido

Los péptidos exógenos, generados por el proteasoma o por las aminopeptidasas citosólicas, son translocados hacia el lumen del retículo endoplásmico (RE) por medio de un transportador asociado con el procesamiento de antígenos denominado TAP. Allí, en el interior del RE, los péptidos se unen a las moléculas de MHC-I recién sintetizadas.

El transportador TAP es un heterotrímero compuesto de las subunidades TAP1 y TAP2, moléculas que pertenecen a la familia de proteínas conocidas como ABC-transportadores, entre sus características están la de cruzar varias veces las membranas celulares y poseer un dominio de unión a ATP. La expresión y capacidad de transporte de TAP1 y TAP2 se incrementa por acción de IFN-γ. En forma simultánea, el TAP se encuentra asociado con los dímeros de las moléculas MHC-I a través de la proteína tapasina. El transporte del péptido a través del TAP es un proceso que conlleva varios pasos; es decir, la unión del péptido produce cambios conformacionales en el complejo TAP, que disparan la hidrólisis del ATP y la subsecuente translocación del péptido. En esencia, el correcto ensamblaje y la unión eficiente de los péptidos con la molécula de MHC clase I recién sintetizada requiere la participación de un complejo de carga del péptido y, además, la ayuda de al menos cuatro diferentes proteínas chaperonas que serán descritas en seguida.

booksmedicos.org

Durante la biogénesis de la molécula de MHC clase I, en el RE participan principalmente dos proteínas chaperonas: la calnexina y la calreticulina. Allí se sintetiza la cadena α, se asocia con la calnexina y, después, ésta se sustituye por la calreticulina, que se une con la cadena α y con la β_2m. A su vez, este complejo se asocia con otras proteínas chaperonas: la ERp57 y la tapasina. Asimismo, la tapasina también puede actuar como editora de péptidos y, de esta manera, permite que la molécula de MHC-I pueda intercambiar péptidos para favorecer una mayor variedad de éstos o la unión de otros de mayor afinidad. Sin embargo, la ERp57 es la principal aminopeptidasa encargada de cortar el péptido a un tamaño de alrededor de ocho a nueve residuos de aminoácidos que después serán cargados en un surco.

El péptido se fija a lo largo de los extremos amino (NH_2) y carboxilo (COOH) terminales; no obstante, en el interior del surco también existen residuos ancla ubicados en la posición dos o tres y en el residuo terminal COOH, que son claves para la estabilidad del péptido. De hecho, la variabilidad alélica de las moléculas de MHC ocurre en los residuos involucrados en la unión del péptido y produce alteraciones en la especificidad del sustrato para la molécula de MHC-I. En consecuencia, el surco es capaz de albergar un péptido de un tamaño de ocho a nueve aminoácidos en una conformación extendida y, gracias a este arreglo, el péptido puede ser reconocido por el receptor de los linfocitos T.

Por lo regular, la unión de los péptidos a los heterodímeros libera las moléculas cargadas de MHC-I del complejo de ensamblaje, ya que dicha unión estabiliza el complejo recién formado.

Por otro lado, es importante remarcar que la unión preferencial del péptido a las moléculas de MHC-I se da, en primer lugar, porque las moléculas recién sintetizadas están unidas en la cara luminal del complejo TAP y, por lo tanto, están listas para recibir péptidos. En segundo lugar, porque la presencia de la cadena invariante bloquea esta unión en moléculas de MHC clase II. Entonces, una vez que se ha formado, el complejo maduro sale del RE y es transportado a la red de transGolgi para luego ser transportado a través de vesículas exocíticas a la superficie celular. Con este paso se completa la vía de procesamiento del MHC-I que genera complejos capaces de llevar a cabo la presentación de antígeno a los linfocitos T CD8 (Figura 12-7).

Presentación de cruzada de antígenos

La presentación cruzada es la habilidad de ciertas células presentadoras de antígeno, como macrófagos y células dendríticas, de procesar antígenos que residen dentro de la vía endosomal y/o fagosomas, y de presentarlos en moléculas MHC-I a linfocitos T CD8. Este tipo de presentación es muy importante, ya que permite que antígenos exógenos —por lo regular presentados por moléculas de MHC clase II—, sean presentados en el contexto de moléculas de MHC clase I. A la fecha, se han propuesto dos principales modelos intracelulares para la presentación cruzada, que suelen ser llamados vía vacuolar y vía vacuolar-citosólica.

La vía vacuolar propone que los antígenos internalizados son procesados a péptidos en los endosomas y los fagosomas. En este modelo, las moléculas de MHC-I tienen acceso a los compartimentos endocíticos a través del reciclaje desde la membrana plasmática, para después unir a los péptidos generados en la vesícula endosomal. En cambio, la vía vacuolar-citosólica propone que los antígenos, parcialmente degradados, son exportados hacia el citosol para ser procesados por el proteasoma y luego continuar con la ruta endógena. En otras palabras, los péptidos exógenos procesados por el proteasoma son translocados por el TAP hacia el RE y después se cargan en moléculas de MHC-I. No obstante, existen evidencias que indican que las proteínas residentes del RE, entre éstas el TAP y la maquinaria de carga del péptido, pueden ser reclutadas a los fagosomas o incluso a los endosomas. Así, los péptidos generados por el proteasoma pueden ser translocados hacia el lumen de los compartimentos endocíticos, para más tarde cargarse en moléculas de MHC clase I y, por último, llegar a la membrana plasmática (Figura 12-8).

Presentación de antígeno por moléculas CD1

El sistema inmunológico reconoce antígenos proteicos, pero también es capaz de identificar los lípidos que son presentados por moléculas de CD1, las cuales son proteínas parecidas a las moléculas MHC-I. La familia de los genes del CD1 está formada, en el humano, por cinco miembros cuyos genes se ubican en el cromosoma 1, y el ratón por dos miembros codificados en el cromosoma 3. En los humanos, los miembros son CD1a, CD1b, CD1c, CD1d y CD1e; en ratones son CD1d1 y CD1d2.

Estructura del CD1

En general, la estructura de las moléculas del CD1, que incluye las isoformas CD1a a CD1e, es muy

booksmedicos.org

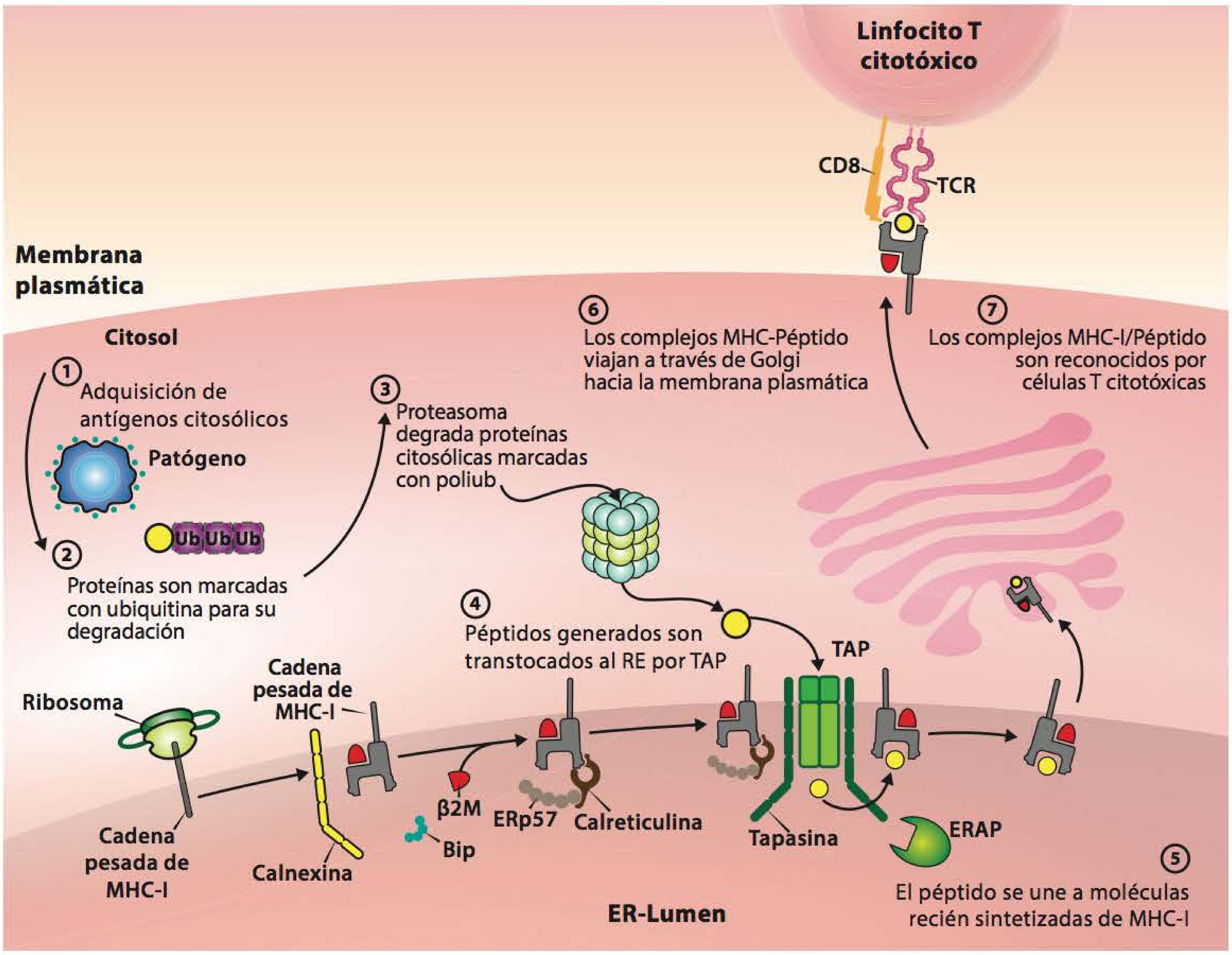


Figura 12-7. **Esquema de la vía de procesamiento que genera los péptidos presentados por moléculas MHC-I (vía citosólica)**
Paso 1: adquisición de antígenos citosólicos. Paso 2: las proteínas se marcan con ubiquitina para su posterior degradación. Paso 3: el proteasoma degrada las proteínas polyUb en péptidos. Paso 4: los péptidos son translocados al RE por el TAP. Paso 5: el péptido se une a moléculas recién sintetizadas; este proceso es facilitado por miembros del complejo de ensamblaje, como tapasina, y proteínas chaperonas residentes del RE llamadas calreticulina y ERp57. Paso 6: las moléculas de MHC clase I con el péptido son transportadas a la superficie celular a través del complejo de Golgi. Paso 7: las moléculas de MHC-I en la superficie presentan el antígeno a los lintofocitos T CD8.

similar a las moléculas MHC-I; es decir, ambas tienen tres dominios de Ig: α-1, α-2, y α-3. Los dominios α-1 y α-2 se pliegan para formar la estructura de hojas β sobre la que se posan las alfa-hélices, de igual manera que una molécula clase I clásica. Por su parte, el dominio α-3 también se asocia a la β_2m para ubicarse por debajo de la hendidura de unión al antígeno.

Existen algunas diferencias entre las moléculas del CD1 y las de MHC-I en el surco de unión al antígeno. Es decir, mientras las moléculas de MHC-I tienen un surco capaz de albergar un péptido largo y estrecho, las moléculas del CD1 pueden contener un antígeno profundo y voluminoso. Sin embargo, ambos surcos de unión al antígeno pueden recibir péptidos de naturaleza hidrofóbica. En consecuencia, las vías de biosíntesis y expresión en la superficie celular para ambas moléculas son muy similares a las de las moléculas de MHC-I clásicas.

Ruta de presentación para CD1d

Ensamblaje de CD1d

Las moléculas de CD1d recién sintetizadas tienen una secuencia señal que las dirige al lumen del retículo endoplásmico donde son glicosiladas con rapidez; además, son retenidas por la calnexina y calreticulina que participa en su plegamiento, y después se une la tioloxidorreductosa ERp57, misma que promueve la formación de los puentes disulfuro de la cadena α de CD1. Por su parte, la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MITP) proporciona los glucolípidos que se unen a la hendidura de unión de antígeno de CD1. Entre los lípidos endógenos que se unen a CD1 están fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol y fostadilinositol. Como resultado del proceso, los complejos estables de CD1d/β_2m/glucolípido dejan el retículo endoplasmático para dirigirse hacia a la superficie celular a través de la red transGolgi.

booksmedicos.org

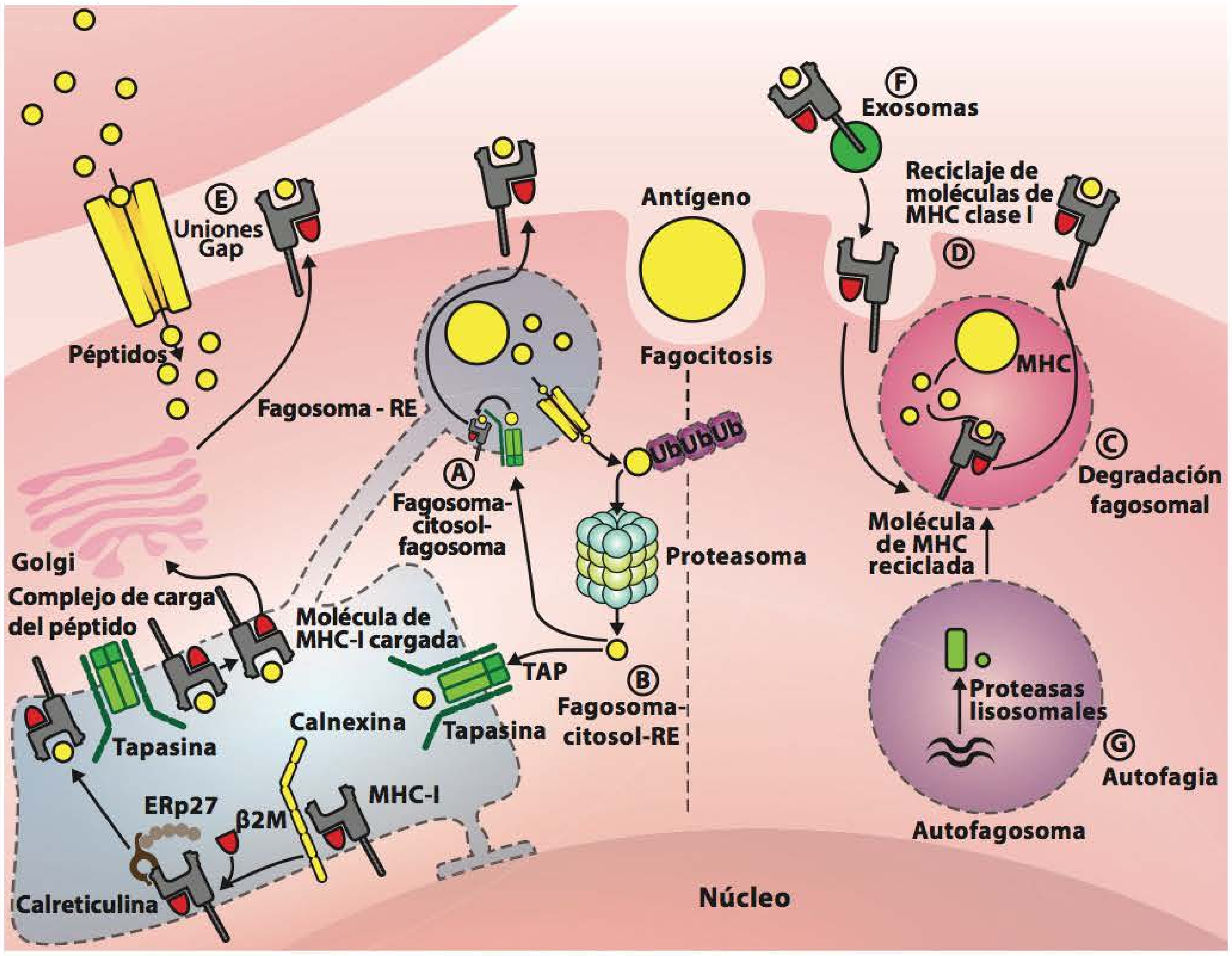


Figura 12-8. Esquema vías de presentación cruzada
Durante la formación de la copa fagocítica, el retículo endoplásmico (RE) se fusiona con el fagosoma naciente para integrar un fagosoma que contenga proteínas del RE, incluidos los componentes requeridos para el ensamblaje de MHC-I, como TAP, tapasina y las MHC-I. A partir de aquí el antígeno puede seguir varias rutas: (A) Ruta fagosoma-citosol-fagosoma: los antígenos exógenos son exportados por el Sec61 del fagosoma hacia el citosol y retornan como péptidos al interior del fagosoma vía TAP fagosomal. (B) Ruta fagosoma-citosol-RE: los antígenos exógenos son transportados hacia el citosol por Sec61 para luego ser ubiquitinados, procesados por el proteasoma y transportados al RE por el TAP, donde se unen a moléculas MHC-I y después son transportados a la superficie mismo compartimento celular. (C) Los antígenos son degradados por las proteasas residentes de los endosomas; los péptidos ahí generados se unen a moléculas MHC-I dentro del mismo compartimento para, más tarde, retornar a la superficie celular. (D) Las moléculas de MHC clase I pueden entrar a la vía de reciclaje e intercambiar péptidos. Otras vías alternativas son: (E) Las uniones gap permiten la transferencia directa de péptidos de células infectadas hacia el citosol de otras células. (F) Los exosomas secretados por células infectadas pueden unirse a células dendríticas para ser presentados por moléculas de MHC clase I. (G) Autofagia: los antígenos nucleares o citosólicos son secuestrados en autofagosomas que se fusionan con el MIIC y por lo tanto permiten que el antígeno se asocie a moléculas de MHC clase I nuevas o recicladas.

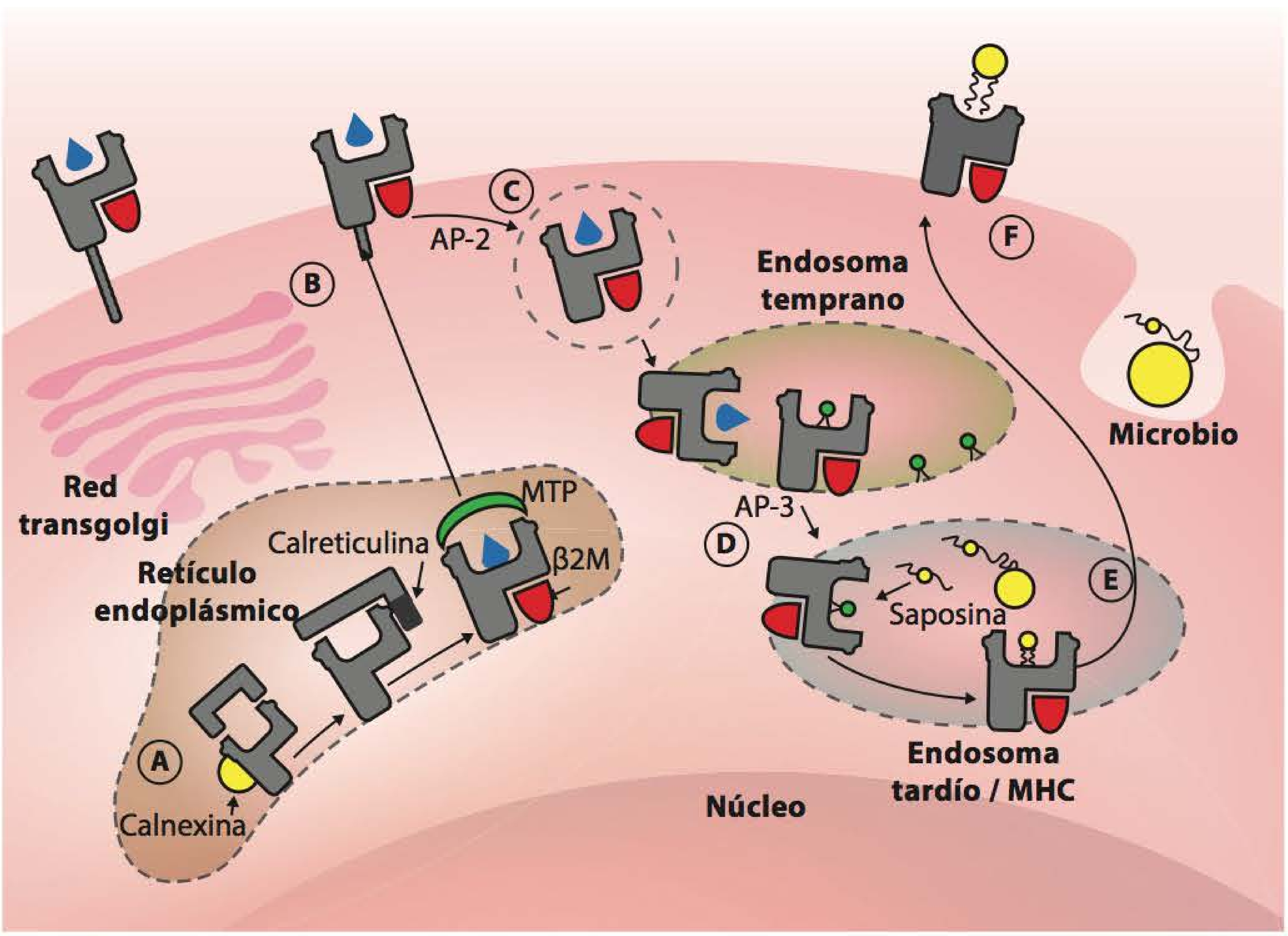


Figura 12-9. Esquema de ensamble, tráfico y presentación de antígeno presentados por moléculas CD1
Las moléculas CD1d se ensamblan en el retículo endoplasmático y es ahí donde se unen con los glicolípidos endógenos (A). Posteriormente, viajan a través de la red de Golgi, hasta llegar a la superficie extracelular (B), donde son internalizadas hacia compartimentos lisosomales (C). Allí mismo los antígenos son reemplazados, glucolípidos provenientes de patógenos o por glucolípidos endógenos lisosomales (D).

booksmedicos.org

Vía endocítica de CD1d

En las células presentadoras de antígenos (como las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B), existe una alta densidad de moléculas de CD1d. No obstante, cuando las moléculas de CD1 llegan a la superficie de las células presentadoras de antígenos son internalizadas y llevadas hacia el endosolisosonal. Es ahí donde los antígenos lipídicos endógenos son reemplazados por antígenos lipídicos que provienen de patógenos fagocitados o por lípidos endógenos residentes dentro de las vesículas endolisosonales; en este proceso participa principalmente la proteína saposina. En consecuencia, las moléculas de CD1d regresan a la superficie celular donde presentan glucolípidos a las células NKT (Figura 12-9).

Resumen

En este capítulo se describe la importancia del complejo principal de histocompatibilidad en el establecimiento de la respuesta inmune adquirida. Se le designa como MHC (del inglés *Major Histocompatibility Complex* o complejo principal de histocompatibilidad). El MHC en humanos se localiza en el cromosoma 6 y en el ratón en el cromosoma 17, y se divide en tres regiones conocidas como región I, II y III. En las regiones I y II se ubican los genes codificados para las moléculas originalmente identificadas como las responsables del rechazo de injertos; se trata de proteínas muy polimórficas que tienen como función la presentación del antígeno a los linfocitos T. Los genes de la región III codifican para proteínas, entre las que se encuentran componentes del complemento, así como citocinas. El MHC en humanos se llama HLA (del inglés *Human Leukocyte Antigen*), por lo que los *loci* de la región I son HLA-A, HLA-B y HLA-C, además de los *loci* HLA-E, HLA-F y HLA-G que codifican para moléculas menos polimórficas conocidas como MHC-I no clásicas. En la región clase II se localizan los *loci* HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ, lo mismo que los *loci* HLA-DM y HLA-DO que codifican para moléculas MHC-II no clásicas. Dentro de la región II también se ubican los *loci* que codifican para los transportadores de péptidos, TAP-1 y TAP-2, así como para la chaperona tapsina, y los genes *LMP2* y *LMP7*. El antígeno que presentan las moléculas del MHC son péptidos que se originan por degradación intracelular de proteínas exógenas y endógenas. Las moléculas clase I presentan péptidos de entre 8 a 9 aminoácidos de longitud a linfocitos T CD8, mientras que las moléculas clase II presentan péptidos de 10 a 12 aminoácidos a los linfocitos T CD4. Los péptidos presentados por el MHC-I se originan en especial en el citosol por la acción del complejo proteolítico proteasoma, mientras que los presentados por el MHC-II se originan en los compartimentos endocíticos generados por varias proteasas de la familia de las catepsinas. Otras moléculas que cumplen funciones de presentación de antígeno son las moléculas CD1; en humanos los genes que codifican para éstas se ubican en el cromosoma 1 y se distinguen los isotipos CD1a, CD1b, CD1c y CD1d. Estas proteínas son semejantes a las moléculas MHC-I y su función es presentar glicolípidos o glicopéptidos a los linfocitos NKT.

Desde el punto de vista de la aplicación de las moléculas del MHC en la medicina, éstas, además de definir la adecuada compatibilidad para realizar trasplantes de órganos, también son genes que se asocian con la susceptibilidad y/o resistencia a ciertas enfermedades.

Las ilustraciones científicas fueron amablemente donadas por el Dr. Rodrigo Arreola y construidas mediante el programa "VMD – Visual Molecular Dynamics" desarrollado por Theoretical and Computational Biophysics Group de la Universidad de Illinois at Urbana-Champaing, como herramienta gráfica para la comunidad científica (Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K., "VMD - Visual Molecular Dynamics", J. Molec. Graphics, 1996, vol. 14, pp. 33-38.) http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/"

PDB ID. 1BD2: Two human T cell receptors bind in a similar diagonal mode to the HLA-A2/Tax peptide complex using different TCR amino acids. Ding YH, Smith KJ, Garboczi DN, Utz U, Biddison WE, Wiley DC. Immunity. 1998 Apr;8(4):403-11.

PDB ID. 1FYT: Hennecke, J., Carfi, A., & Wiley, D. C. (2000). Structure of a covalently stabilized complex of a human αβ T-cell receptor, influenza HA peptide and MHC class II molecule, HLA-DR1. The EMBO Journal, 19(21), 5611–5624.

Lecturas sugeridas

Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Phatways of antigen processing. *Annual Review of Immunology*. 2013;31:443-73.

Cohen NT, Garg S, Brenner MB. Antigen presentation by CD1: lipids, T cells, and NKT cells in microbial immunity. *Advances in Immunology*. 2009;102:1-94.

Illing PT, Vivian JP, Prucell AW, Rossjohn J, McCluskey J. *Human leucocyte antigen-associated drug hypersensitivity. Current Opinion in Immunology*, 2013;25:81-9.

Nagy ZA. The major histocompatibility complex. A history of modern immunology. *Academic Press*. 2014.

Robbins GR, Truax AD, Davis BK, Zhang L, Brickey WJ, Ting JP. Regulation of class I major histocompatibility complex (MHC) by nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat-containing (NLR) proteins. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012;287:24294-303.

booksmedicos.org

Capítulo 13

Linfocitos T

Lourdes Arriaga Pizano • Arturo Cérbulo Vázquez • Ismael Mancilla Herrera

Introducción

Contenido del capítulo

Clasificación de linfocitos T de acuerdo con el TCR
Ontogenia de los linfocitos T
Maduración de linfocitos T en el timo
Activación de los linfocitos T
Sinapsis inmunológica
Activación de linfocitos T por superantígenos
Generación de memoria
Lecturas sugeridas

Los linfocitos son, por excelencia, las células relacionadas con la respuesta inmunológica adaptativa, aunque hace poco se describió que también participan en la respuesta inmunológica innata. Los linfocitos son las células de menor tamaño de todos los leucocitos de 6 a 14 μm. En estado de reposo suelen poseer grandes núcleos redondeados con cromatina muy compactada y escaso citoplasma (Figura 13-1).

A los linfocitos y monocitos también se les llama leucocitos agranulares debido a la escasa presencia de gránulos citoplasmáticos, sobre todo si se comparan con el grupo de leucocitos granulares o granulocitos. En condiciones fisiológicas, en la sangre periférica de un adulto humano se cuantifican entre 1.1 y 3.7×10^6 linfocitos/mL, mientras que en ratón la cuenta normal es de $2.0 \pm 0.8 \times 10^6$ linfocitos/mL. Así, los linfocitos representan de 20 a 50% de los leucocitos totales en circulación.

Los linfocitos se clasifican en tres grandes grupos: a) linfocitos T o derivados del timo; b) linfocitos B o derivados de la bursa de Fabricio (como originalmente se describió en aves) o de médula ósea en mamíferos (del inglés *Bone Marrow*), y c) células NK (del inglés *Natural Killer*). Al analizar la morfología general de estos linfocitos con microscopia de luz o electrónica de transmisión, no es posible diferenciar entre linfocitos B y T con base en el tamaño, los gránulos en citoplasma y la silueta del núcleo. No obstante, sí se puede distinguir el grupo de linfocitos grandes granulares que corresponden a células NK, aunque también puede tratarse de otros linfocitos que, al activarse, incrementan su contenido granular y, en forma discreta, su tamaño. Este incremento en su tamaño y complejidad podría provocar que se confundan los linfocitos con monocitos; sin embargo, los linfocitos, aun los activados, no adquieren la silueta de riñón o frijol propia del núcleo de los monocitos.

La clasificación y subclasificación de linfocitos T, B y NK depende entonces de la expresión de moléculas identificables con técnicas de fenotipificación, en las que se utilizan anticuerpos monoclonales para identificar moléculas en la superficie o el interior de las células. Estos anticuerpos se acoplan directa o indirectamente a marcadores como los fluorocromos, y permiten visualizar su presencia en cada célula. Así es posible identificar linfocitos T por la expresión de los receptores TCR (receptor de linfocito T), los linfocitos B por la expresión de BCR (receptor de linfocitos B), y las células NK por la expresión de CD16 y CD56. De esta forma se determinó el porcentaje normal de las poblaciones

booksmedicos.org

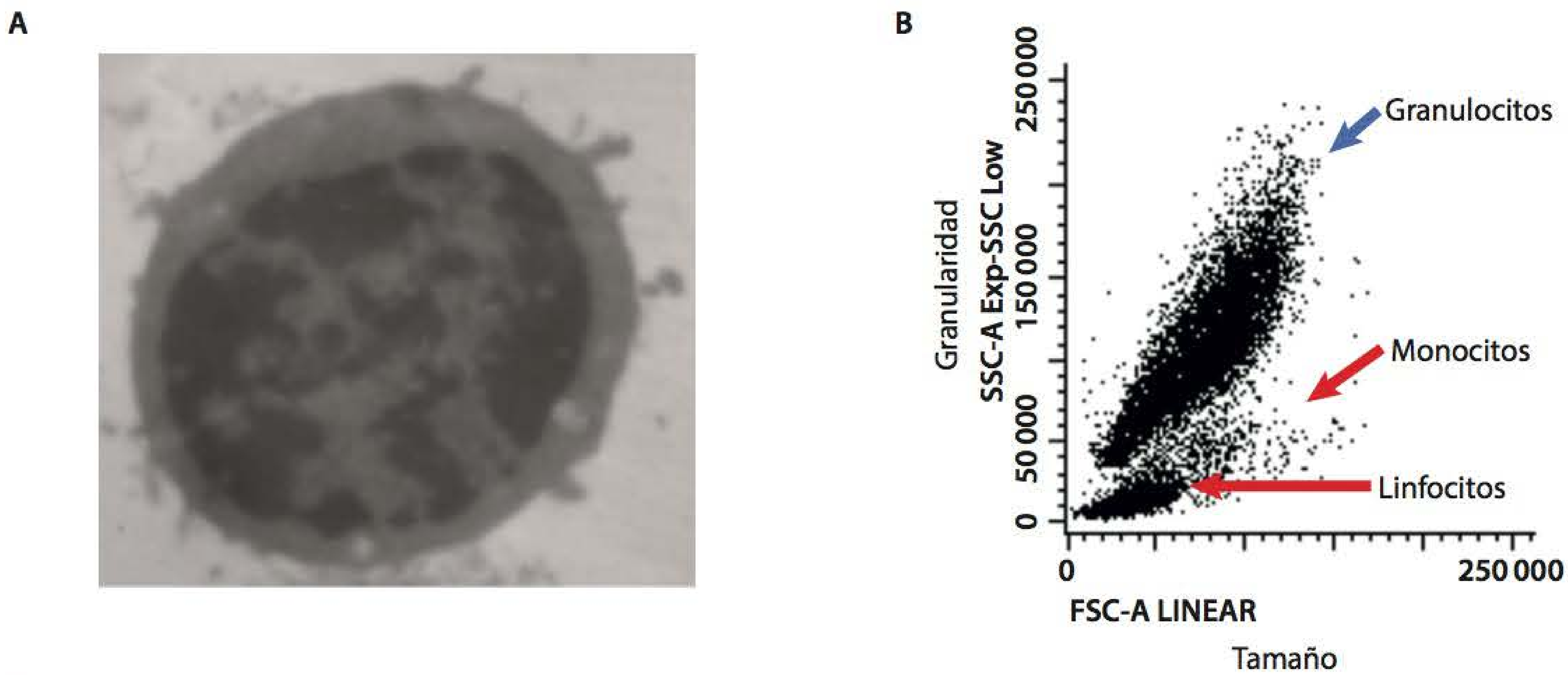


Figura 13-1. Morfología de linfocitos
A. Micrografía de un linfocito T clásico que muestra núcleo predominante, con escaso citoplasma (microscopia electrónica de transferencia, obtenida por el M. en C. Marco González, investigador del INPer-SS); **B.** Ubicación clásica de la población de linfocitos por cuyo patrón de difracción de la luz (analizada mediante citometría de flujo) muestran células pequeñas y poco granulares, en comparación con otros leucocitos circulantes (monocitos y granulocitos).

linfocitarias en la sangre periférica humana; los más numerosos son los linfocitos T que representan de 7 a 24% de leucocitos totales o hasta 90% de linfocitos, mientras que los linfocitos B representan de 1 a 7% de los leucocitos totales o hasta 5% de los linfocitos.

En tanto que los linfocitos B desarrollan las respuestas humorales o de generación de anticuerpos, los linfocitos T están involucrados en la respuesta inmunológica celular, en la que el reconocimiento del antígeno por el TCR se realiza mediante el acoplamiento con moléculas MHC I o II expresadas por las APC (del inglés *Antigen Presenting Cells*, o células presentadoras de antígeno). La interacción celular linfocito T-APC induce en los linfocitos T la secreción de citocinas y/o actividad citotóxica. En seguida se describen las características generales de los linfocitos T: su generación, maduración, diversidad fenotípica, activación, mecanismos efectores/reguladores y sus implicaciones en procesos patológicos.

Clasificación de linfocitos T de acuerdo con el TCR

Ya se mencionó que los linfocitos T expresan sobre su superficie el complejo multiproteico llamado receptores de linfocitos T (TCR), el cual está integrado por cadenas αβ o γδ que están acopladas al complejo CD3, constituido por las cadenas γ, δ, ε y ζ. La estructura general del complejo TCR/CD3 (tanto el de linfocitos αβ como γδ) se esquematiza en la Figura 13-2. Los linfocitos con TCR αβ constituyen 95% de los linfocitos T, mientras que 5% restante son γδ. Cada uno de los heterodímeros αβ (también denominados TCR-2) o γδ (también llamados TCR-1) tienen dominios extracelulares, transmembranales y citoplasmáticos. Los dominios extracelulares pertenecen a la IgSF (superfamilia de las inmunoglobulinas), y en su extremo aminoterminal, que constituye la región variable (RV) del TCR, se reconoce al antígeno en el contexto de las MHC. En la región más próxima a la membrana plasmática se localiza la región constante (RC) del TCR y que se continúa con el dominio transmembranal. La diversidad en el repertorio del TCR se localiza en los sitios CDR1, CDR2 y CDR3 (regiones determinantes de complementariedad 1, 2 y 3) para cada cadena, por lo cual cada heterodímero cuenta con seis regiones CDR, que son los sitios de contacto directo de las cadenas heterodiméricas αβ o γδ con el antígeno.

En humanos, los genes que codifican para las cadenas α y δ están localizados en el cromosoma 14, mientras que los que codifican para las cadenas β y γ están en el cromosoma 7. Los genes α, β, γ y δ que codifican para las cadenas del TCR pasan por procesos de recombinación somática (como los descritos para el BCR) y con ello generan gran diversidad en la estructura de las regiones variables, lo que resulta en el repertorio del TCR para el reconocimiento antigénico. La recombinación somática de los genes que codifican para el TCR se produce en forma estocástica y antígeno independiente durante la maduración

booksmedicos.org

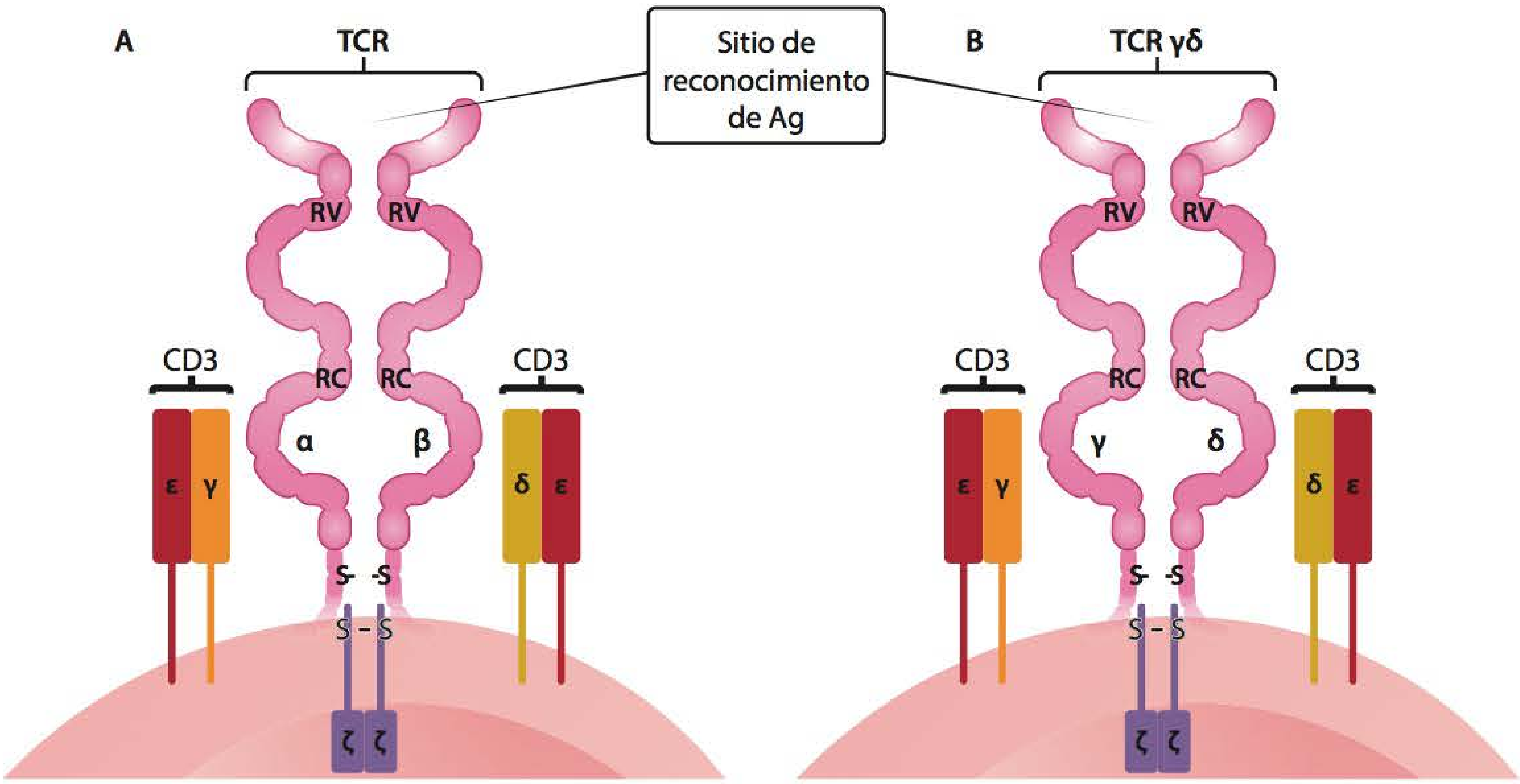


Figura 13-2. Composición del TCR
A. Se muestra el heterodímero del TCR con una cadena α y una β, cada una de las cuales está formada por una región variable (RV) (que reconoce al antígeno) y una región constante (RC). Este complejo TCR se asocia con dos complejos CD3, que pueden estar formados por heterodímeros de cadenas CD3γ/ε o CD3δ/ε. Los complejos CD3 poseen regiones transmembranales más largas y son los que, junto con CD247 (o complejos ζ/ζ), transducen la señal del complejo TCR. **B.** Alternativa del TCR con cadenas (γ/δ). Ag = Antígeno; S-S = puentes disulfuro.

de los linfocitos T en el timo. La recombinación de los segmentos génicos no contiguos de variabilidad (V), diversidad (D) y unión (J) depende de la actividad de las enzimas RAG-1 o RAG-2 (activadores de la recombinación de genes 1 y 2). Los genes para estas enzimas se han descrito en más de 150 especies, entre las que se encuentran chimpancés, perros, ratas y peces cebra, entre otros. Los genes *Rag1* y *Rag2* en los humanos se ubican en el cromosoma 11, mientras que en ratones se ubican en el cromosoma 2. Los productos proteínicos de estos dos genes forman heterodímeros que reconocen las secuencias con RSS (del inglés *Recombination Signal Sequences*, o señal de recombinación) que corresponden a secuencias de siete o nueve nucleótidos que preceden y marcan las secuencias por recombinar. Estas secuencias recombinables deben estar en el mismo cromosoma, ser flanquedas por secuencias RSS y separadas por secuencias espaciadoras de 12 o 23 nucleótidos. Se propone que la RAG-1 se une a un nonámero RSS y después se alinea con el resto del complejo RAG para integrar puentes disulfuro con otras proteínas del complejo. Esto forma una horquilla que permite que la actividad endonucleasa del complejo (dependiente de enzimas como Ku70:Ku80 y la proteína cinasa dependiente de DNA) escinda la cadena y, con la participación de la DNA ligasa IV y de XRCC4, se unan los extremos libres y generen nuevas secuencias codificantes consecutivas entre los genes V, D y J (Figura 13-3).

Es importante recalcar que la actividad de estas enzimas RAG sólo se da en los periodos tempranos de la linfopoyesis y, de hecho, se detiene en cuanto se inicia la proliferación de linfocitos. La importancia de estos eventos de recombinación es tal que, en caso de perderse su funcionalidad por mutaciones naturales o inducidas de modo artificial, como en el caso de los ratones Rag–/–, se produce la SCID (del inglés *Severe Combined Immunodeficiency Disease*, o inmunodeficiencia combinada grave). En ésta hay carencia de linfocitos T y B, ya que las enzimas RAG participan en la recombinación de segmentos genéticos que forman lo mismo TCR que BCR. Un ejemplo es el síndrome de Omenn, una enfermedad hereditaria con comportamiento autosómico recesivo ocasionada por mutaciones en los genes *Rag1* o *Rag2*; los pacientes padecen infecciones oportunistas por hongos, bacterias y virus, además de presentar eritrodermia, diarrea crónica, linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia.

La gran diversidad del repertorio de TCR no sólo se debe a la actividad de las enzimas RAG, sino también a la unión de los segmentos en el proceso de recombinación genética, la adición de nucleótidos no presentes en la línea germinal y la vinculación de las diferentes cadenas α y β formadas. Según se esquematiza en la Figura 13-4, para las cadenas α y γ se recombinan los segmentos V y J, mientras que para las cadenas β y δ se recombinan los segmentos V, D

booksmedicos.org

y J. De esta forma, la estimación teórica de la diversidad que se genera es mayor a 1×10^{15} para el TCR αβ.

Linfocitos Tαβ

Se reconocen dos o hasta tres grupos mayoritarios y más de una docena de subtipos de linfocitos Tαβ. Tradicionalmente estos linfocitos T se clasifican de acuerdo con la expresión de CD4 o CD8, por lo que se dividen en linfocitos $CD4^+$ o Th (del inglés *T helper* o cooperadores) y linfocitos $CD8^+$ o Tc (del inglés *T cytotoxic* o citotóxicos). Hoy en día algunos grupos proponen agregar como un grupo adicional los linfocitos T reguladores (Treg); sin embargo, éstos son linfocitos T $CD4^+$ que expresan CD25 (cadena α del receptor para interleucina 2 o IL-2) y el factor de transcripción FoxP3 (por sus siglas en inglés *Forkhead/Winged-Helix Transcription Factor Box P3*). Por lo tanto, debido a que el fenotipo de los linfocitos Treg es $CD3^+CD4^+CD25^+FoxP3^+$ se les incluye como un subgrupo de los linfocitos T $CD4^+$.

Linfocitos T cooperadores

Los linfocitos Th $CD4^+$ son células que modulan la respuesta inmunológica por medio de la comunicación paracrina y, en circunstancias particulares, la comunicación endocrina y nerviosa. Lo mismo que en todos los linfocitos T, su presentación antigénica deriva en la activación del TCR; en otras palabras, la interacción celular entre el linfocito T y la APC condiciona el grado de activación, diferenciación celular o modo de respuesta para ambas células. La comunicación así establecida entre el linfocito T y

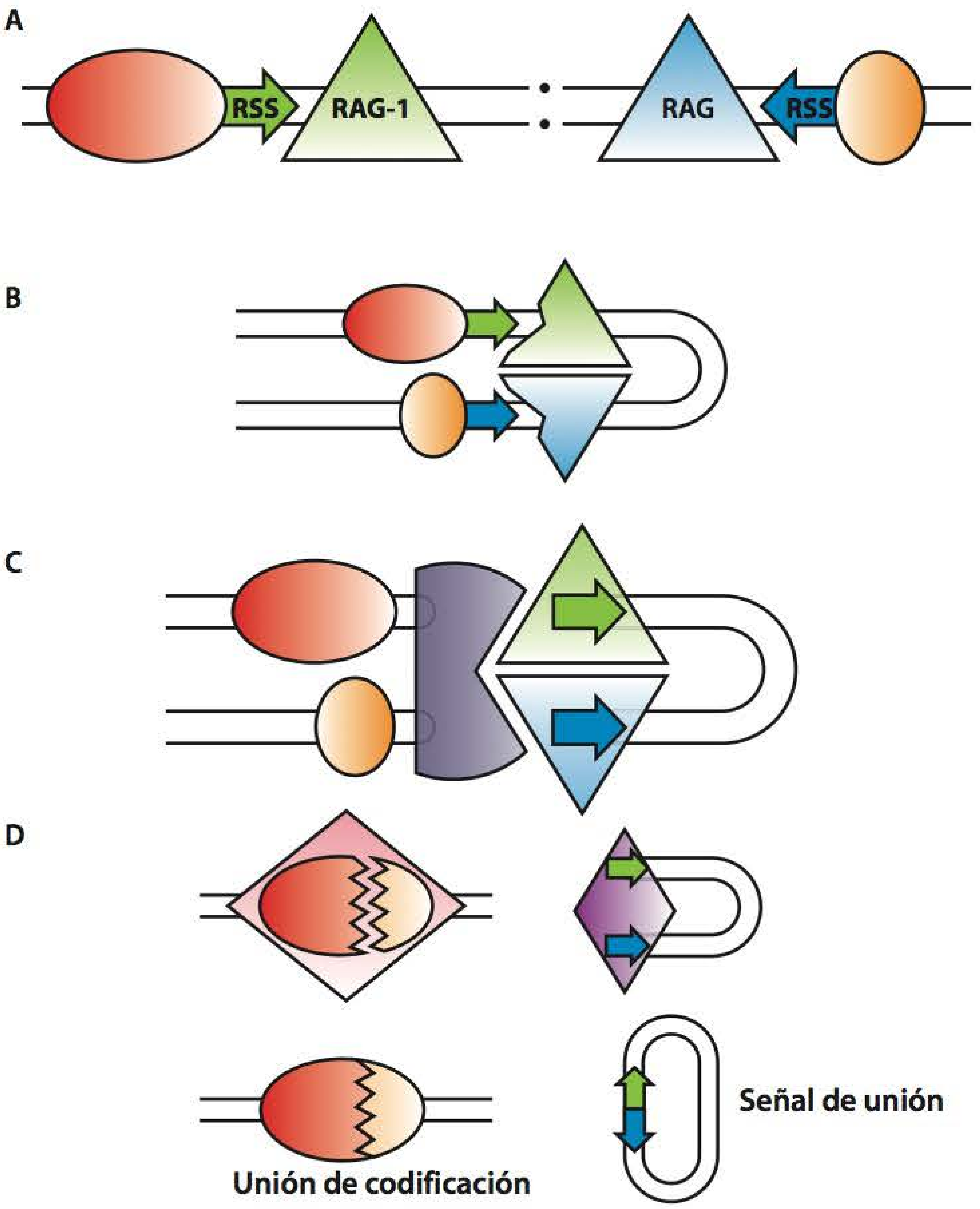


Figura 13-3. Funcionamiento de las enzimas RAG en los eventos de recombinación
A. Las proteínas RAG se unen a las secuencias RSS de cada extremo. **B.** Las proteínas RAG se unen entre sí y con ello forman una horquilla, **C.** cuyos extremos son cortados por la actividad endonucleasa del complejo de recombinación. **D.** Finalmente, una vez liberadas las secuencias que quedaron en la horquilla, se unen (por enzimas como la DNA ligasa IV), los extremos de las secuencias recombinadas.

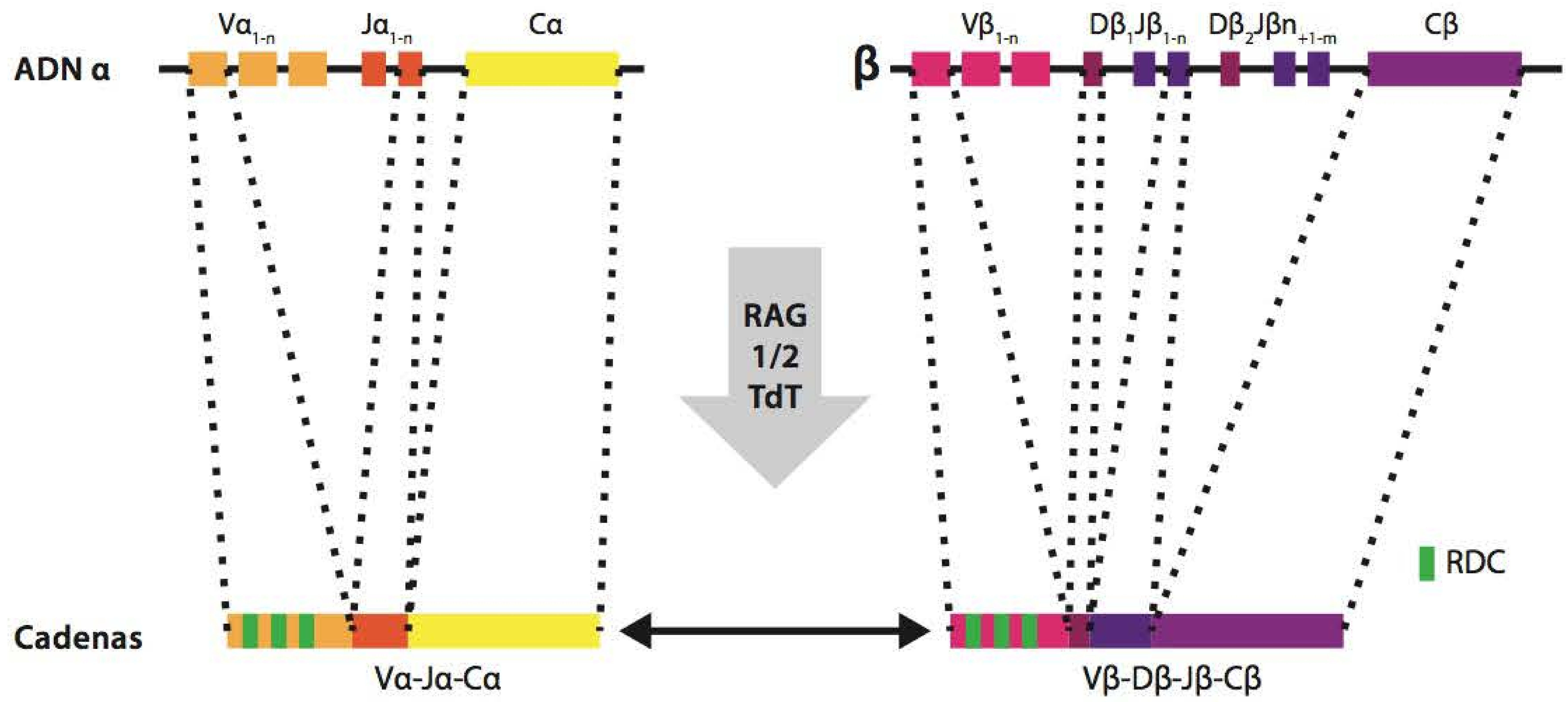


Figura 13-4. Recombinación VDJ
La diversidad de los TCR se genera por la recombinación de los segmentos génicos no contiguos V (D) J (mediada por las enzimas RAG-1/2), a la unión imprecisa de sus segmentos mellados, la adición de nucleótidos no presentes en la línea germinal (por la enzima TdT) y la vinculación de las diferentes cadenas α y β formadas. RDC: región determinante de complementaridad.

booksmedicos.org

la APC se circunscribe de modo inicial a la sinapsis inmunológica y después, de modo más general, a la estimulación a través de mediadores solubles. En la actualidad se propone que, de acuerdo con las señales moleculares presentes en el microambiente, es posible identificar diferentes subpoblaciones de linfocitos Th CD4$^+$, las cuales producen un patrón específico de citocinas y, de esta forma, favorecen distintas funciones celulares. Según este patrón de citocinas, en un inicio se describieron dos subtipos de linfocitos, los Th1 y Th2. Se pensaba que eran mutuamente excluyentes y que, por lo tanto, la polarización de respuestas era hacia uno u otro tipo de Th e irreversible. No obstante, la evidencia obtenida en diferentes modelos experimentales y en linfocitos humanos apunta a que existen múltiples ambientes generados por los linfocitos Th CD4$^+$, por lo cual ha aumentado la clasificación en subtipos, que incluye los linfocitos Th1, Th2, Th17, T foliculares (Tfh) y los mencionados Treg.

Los diversos tipos de linfocitos Th o CD4$^+$ se caracterizan por la producción de diferencial de citocinas, que inducen la producción de anticuerpos, el *switch* o cambo de isotipo de anticuerpos en linfocitos B, o la citotoxicidad ejecutada por los linfocitos Tc CD8$^+$. Resultó posible clasificar y subclasificar las poblaciones de linfocitos T mediante técnicas de fenotipificación que permiten diferenciar células positivas y negativas entre sí, así como las variaciones en la expresión de éstas al registrar la intensidad media de fluorescencia, equivalente a la menor o mayor expresión de los marcadores. Diferentes fenotipos se relacionan con capacidades funcionales que involucran la activación de factores de transcripción, lo mismo que la producción y/o la respuesta a citocinas que les permiten colaborar en distintas fases de la respuesta inmunológica. En la Tabla 13-1 se resumen el fenotipo, las citocinas que producen, los factores de transcripción que activan, su efecto en la respuesta inmunológica, así como las citocinas que se asocian con la generación (citocinas inductoras) de los subgrupos de linfocitos T más estudiados al momento. Hoy en día se han agregado otros dos subtipos en estudio, los linfocitos Th9 y Th22, derivados del estudio de los Treg y Th17, respectivamente. Debido a que su función no ha sido del todo dilucidada, el papel fisiológico de las subpoblaciones Th9 y Th22 no se describe en el presente capítulo.

Los linfocitos Th1 son linfocitos CD3$^+$CD4$^+$ que expresan el fenotipo IL-12R$^+$/IFN-γR$^+$/CXCR3$^+$. Son células principalmente productoras de interferón γ (IFN-γ), así como de TNF-α (factor de necrosis tumoral) y TNF-β (factor de crecimiento transformante β) que, en conjunto, estimulan las células fagocíticas de la respuesta inmunológica innata y las respuestas citotóxicas. De esta forma, las respuestas dependientes de linfocitos Th1 son importantes en la protección contra patógenos intracelulares. Se reportó que los linfocitos Th CD4$^+$ que favorecen las respuestas contra patógenos intracelulares se caracterizan por la expresión de los factores de transcripción STAT4 (transductor de señales y activador de la transcripción 4) y T-bet que, a su vez, son inducidos por la acción de la IL-12 y el IFN-γ.

Los linfocitos Th2 son linfocitos CD3$^+$ CD4$^+$ que expresan el fenotipo IL-4R$^+$/IL-33R$^+$/CCR4$^+$. Son productores de IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13 y su respuesta se asocia con la inducción de la respuesta humoral dependiente de anticuerpos, y también con la protección contra parásitos extracelulares. La diferenciación de los linfocitos Th2 se da por medio de IL-4, la cual induce la expresión del factor de transcripción STAT-6 y la proteína de unión a GATA-3.

Los linfocitos Th17 son linfocitos CD3$^+$CD4$^+$ y que expresan el fenotipo IL-23R$^+$/IL-1R$^+$/CCR6$^+$. Se caracterizan por la secreción de IL-17A, IL-17F e IL-21, que son potentes citocinas inflamatorias. Por ello, los linfocitos Th17 están asociados con la protección contra microorganismos extracelulares en las mucosas, y se ha reportado su participación en respuestas autoinmunes como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal. Las citocinas inductoras de este fenotipo son el TGF-β e IL-6; los factores de transcripción particulares son los ROR-α y ROR-γ (del inglés *RAR-related Orphan Receptor* α *and* γ, o receptores huérfanos relacionados con ácido retinoico). Estos factores de transcripción se unen como monómeros a secuencias RORE (por sus siglas en inglés *ROR Response Elements*) que corresponden a secuencias 5′-AGGTCA-3′ precedidas de zonas ricas en adeninas y timinas. En el caso de la diferenciación hacia Th, cuando las RORE se activan sinérgicamente por ROR-α y ROR-γ se induce la expresión de IL-17, y se antagoniza la expresión de genes relacionados con Th1. Es importante señalar que estos factores de transcripción en otras estirpes celulares activan genes involucrados en el control del ritmo circadiano, así como en el metabolismo de lípidos, glucosa y xenobióticos. La isoforma 2 de ROR-γ resulta esencial para la formación de órganos linfoides secundarios y de las placas de Peyer, lo que deja claro que los ROR juegan este papel sólo en el contexto de los linfocitos Th CD4$^+$ activados. Los linfocitos Tfh son linfocitos CD3$^+$CD4$^+$ que en un principio se describieron como CD57$^+$ y CXCR5$^+$. Sin embargo, aunque al inicio se pensó que CD57 definía a los Tfh maduros, luego se describió que, en humanos, en los centros germinales de órganos linfoides, por ejemplo las

booksmedicos.org

Tabla 13-1. Fenotipo de las subpoblaciones de linfocitos T

Linfocitos	Fenotipo	Citocinas inductoras	Factores de transcripción característicos	Citocinas que producen	Respuesta inmunológica
Linfocitos Th	$CD3^+CD4^+TCR\alpha\beta$				
Th1	$IL\text{-}12R^+$ $IFN\text{-}\gamma R^+$ $CXCR3^+$	IL-12 IFN-γ	STAT4 T-bet	IFN-γ TNF-α TNF-β	Activación de células fagocíticas y respuestas citotóxicas dependientes de linfocitos T.
Th2	$IL\text{-}4R^+$ $IL\text{-}33R^+$ $CCR4^+$	IL-4	STAT6 GATA-3	IL-4 IL-5 IL-9 IL-10 IL-13	Promueve la respuesta inmunológica adaptativa humoral y defensa contra parásitos extracelulares.
Th17	$IL\text{-}23R^+$ $CCR6^+$ $IL\text{-}1R^+$	TGF-β IL-6 IL-23	ROR-α ROR-γt	IL-17[a] IL-17F IL-22	Inmunidad de mucosas contra bacterias y hongos extracelulares.
Tfh	$CD57^+$ $CXCR5^+$	IL-21	Bcl-6	IL-10 IL-21	Promueve la RIA humoral.
Treg	$CD25^+$ $CTLA\text{-}4^+$	TGF-β IL-10	Foxp3	TGF-β IL-10	Mantenimiento de la autotolerancia y homeostasis inmunológica.
Linfocitos LTC	$CD3^+CD4^+CD95L^+$ $TCR\alpha\beta$	CD95 Antígenos presentados vía MHC-I		Perforinas Granzimas IFN-γ TNF-α IL-4 IL-5 IL-10 IL-13	Protección antiviral y antitumoral. Induce citólisis celular y apoptosis.
Linfocitos Tγδ	$CD3^+$ $TCR\gamma\delta$ $CD27^+$ linfocito $T\text{-}\beta R^+$			IFN-γ IL-17A IL-17F IL-22	Generación de un ambiente inflamatorio.
NKT	$CD3^+$ $TCR\alpha\beta$ $CD16^+CD56^+CD161^+$ $NK1.1^+$	Antígenos presentados vía CD1d		IL-4 IFN-γ granzimas	Modulación de las respuestas inmunológicas por su potencial dual de secretar citocinas pro y antiinflamatorias.

amígdalas, apenas 30% de estos Tfh expresan CD57. Por ello, hoy día se definen en humanos como linfocitos $CD3^+CD4^+$ con muy alta expresión de CXCR5 ($CXCR5^{+++}$) y que, además, expresan el receptor inhibitorio PD-1 (del inglés *Programmed Cell Death Protein 1*) o CD279, y el coestimulador inducible ICOS (del inglés *Inducible T-Cell Costimulator*). Este último no es útil para diferenciar los linfocitos Tfh de ratón. Son linfocitos localizados en el centro germinal y en los límites de la zona T:B del folículo linfoide, y están especializados en apoyar el proceso de diferenciación de linfocitos B que resulta en la síntesis de anticuerpos de alta afinidad. Además de la secreción de IL-21, expresan una combinación única de marcadores como CD40L, BTLA y CD84. En humanos, las citocinas IL-12, IL-23 y TGF-β promueven la expresión de IL-21 que, a su vez, induce la expresión del factor de transcripción BCL-6 (del inglés *B-Cell Lymphoma 6 Protein*, o proteína de linfoma de linfocitos B6), mismo que es clave para la diferenciación de este tipo de linfocitos. No obstante, en ratón, si se suma TGF-β al coctel de citocinas inductoras, se detiene la generación de Tfh. Aunque en algún momento se consideró el BCL-6 como el factor de transcripción clave para identificar linfocitos Tfh, hace poco en humanos y ratones se describieron linfocitos Tfh que coexpresan BCL-6 con T-β o con RORγ,

booksmedicos.org

respectivamente. Por ello, algunos autores sugieren que el camino de diferenciación para la generación de Tfh es compartido en algún punto con el de los linfocitos Th1 y Th17. Por ésta y otras evidencias se han agregado subtipos a los linfocitos Tfh, por ejemplo Tfh_1 y Tfh_{17}, además de los Tfh de memoria que se encuentran en la sangre periférica y que en humanos se definen como células $CD3^+CD4^+CXCR5^+$. Estos linfocitos Tfh periféricos de memoria pueden coexpresar ICOS con el marcador de proliferación Ki67, pero en humanos no expresan BCL-6. Se reportó que defectos en el desarrollo y/o la función de los linfocitos Tfh pueden provocar inmunopatologías como el desarrollo de inmunodeficiencia común variable cuando se compromete la funcionalidad de ICOS en estos linfocitos, o bien estar involucrados en enfermedades autoinmunes, por ejemplo el lupus eritematoso sistémico o el síndrome de Sjogrën, en las que se incrementa la cantidad de linfocitos Tfh periféricos de memoria y están relacionados con altos títulos de autoanticuerpos. Se propone que, tras su transformación, estos linfocitos Tfh favorecen la persistencia de linfocitos B transformados, lo mismo que la generación de AITL (del inglés *Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma*, o linfoma de linfocitos T angioinmunoblástico).

Los linfocitos Treg son linfocitos $CD3^+CD4^+$ que también expresan $CD25^+CTLA\text{-}4^+$. Pueden ser clasificados según su origen en naturales; es decir, aquellos que obtienen el fenotipo de Treg por instrucción desarrollada en el timo (Treg naturales; nTreg), o en los que expresan el fenotipo de Treg por diferenciarse en sitios extratímicos en presencia de TGF-β (Treg inducidas; iTreg). En específico, el desarrollo de las nTreg parece ser dependiente de instrucciones de diferenciación que se originan en el corpúsculo de Hassall, un arreglo celular con estructura morfológica bien definido por microscopia, pero del cual se desconoce su función potencial y que se encuentra sólo en la médula tímica. A diferencia de otros linfocitos Th $CD4^+$, los linfocitos Treg son inmunomoduladores negativos y participan en el mantenimiento de la autotolerancia y la homeostasis inmunológica. Se ha reportado un incremento en el número de linfocitos Treg circulantes en la sangre periférica y el tejido linfoide secundario de mujeres embarazadas; se piensa que la función que ejercen en modelos animales de preñez y en las mujeres embarazadas es importante para mantener el estado de tolerancia inmunológica del embarazo. Se ha propuesto que las Treg controlan los aparentemente escasos linfocitos T autorreactivos

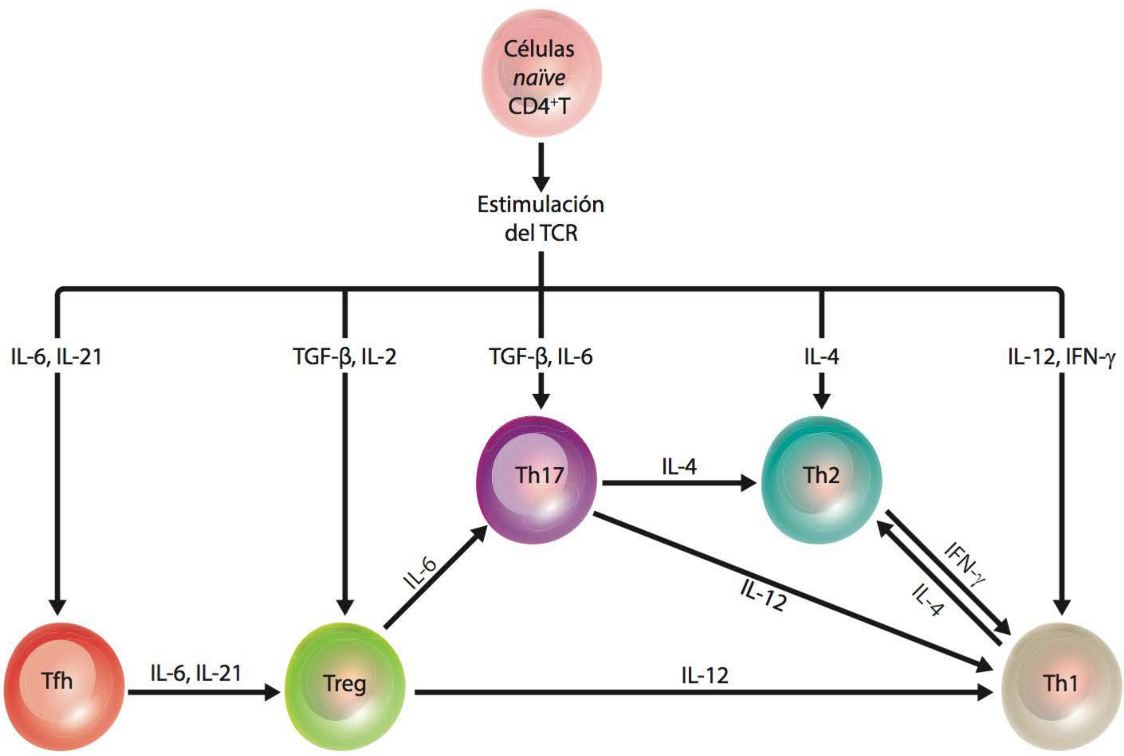


Figura 13-5. Dinámica de diferenciación de las células T
Las células *naïve*, al ser estimuladas por su antígeno presentado en el contexto de MCH II, podrán, con el ambiente correcto de citocinas, diferenciarse hacia fenotipos Th1, Th2 Th17, Treg o Tfh, sin embargo, a presencia de otras citocinas como IL-6, IL-12 o IL-21 pueden llevar a una célula aparentemente ya comprometida de un fenotipo hacía otro.

que no fueron eliminados en el timo. La activación de estos linfocitos requiere de TGF-β e IL-10, y del contacto directo por medio del CTLA-4 (del inglés *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4*, o antígeno 4 del linfocito T citotóxico). Sin embargo, no todos los linfocitos Treg dependen de las mismas condiciones ya que, por ejemplo, a pesar de que en los linfocitos iTreg es indispensable la presencia del TGF-β, al parecer en las nTreg no. Para este tipo de linfocitos, el factor de transcripción Foxp3 es reconocido como el regulador maestro para su función y diferenciación. Aunque algunos investigadores proponen que las funciones inhibitorias de estos Treg dependen de la inhibición en la transcripción de IL-2, al parecer se requiere que esto sea algunas horas después de que los linfocitos T efectores se activaron, ya que también dependen de IL-2 para proliferar.

La clasificación de los diferentes linfocitos Th $CD4^+$ ha sido de utilidad para comprender la manera en que modulan o potencian la respuesta inmunológica. Sin embargo, dichos subtipos funcionales de linfocitos no son estados estáticos e inmodificables como se pensaba cuando se describieron. De hecho, hoy en día se aplica el concepto de *plasticidad* de la respuesta Th que, según propone el modelo presentado en la Figura 13-5, vuelve más dinámicas, complejas e interesantes estas respuestas de microambientes de citocinas que favorecen uno u otro tipo de respuesta inmunológica. Múltiples evidencias apuntan a que estos procesos dinámicos o flexibles de diferenciación Th son más fisiológicos, lo que contradice la desafortunada idea, imperante durante algún tiempo, de que los ambientes de citocinas son un evento finalista que *condena* a los leucocitos a comprometerse a un tipo de respuesta (el modelo monolítico de William E. Paul, profesor distinguido de los Institutos Nacionales de Salud-NIH de Estados Unidos). Una de las más peligrosas consecuencias de este tipo de pensamiento finalista es que, para controlar en forma terapéutica estas respuestas, se deben utilizar fármacos anticitocinas. Aunque en algunas ocasiones éstos resultan favorables, como los anti-TNF-α en el manejo de artritis

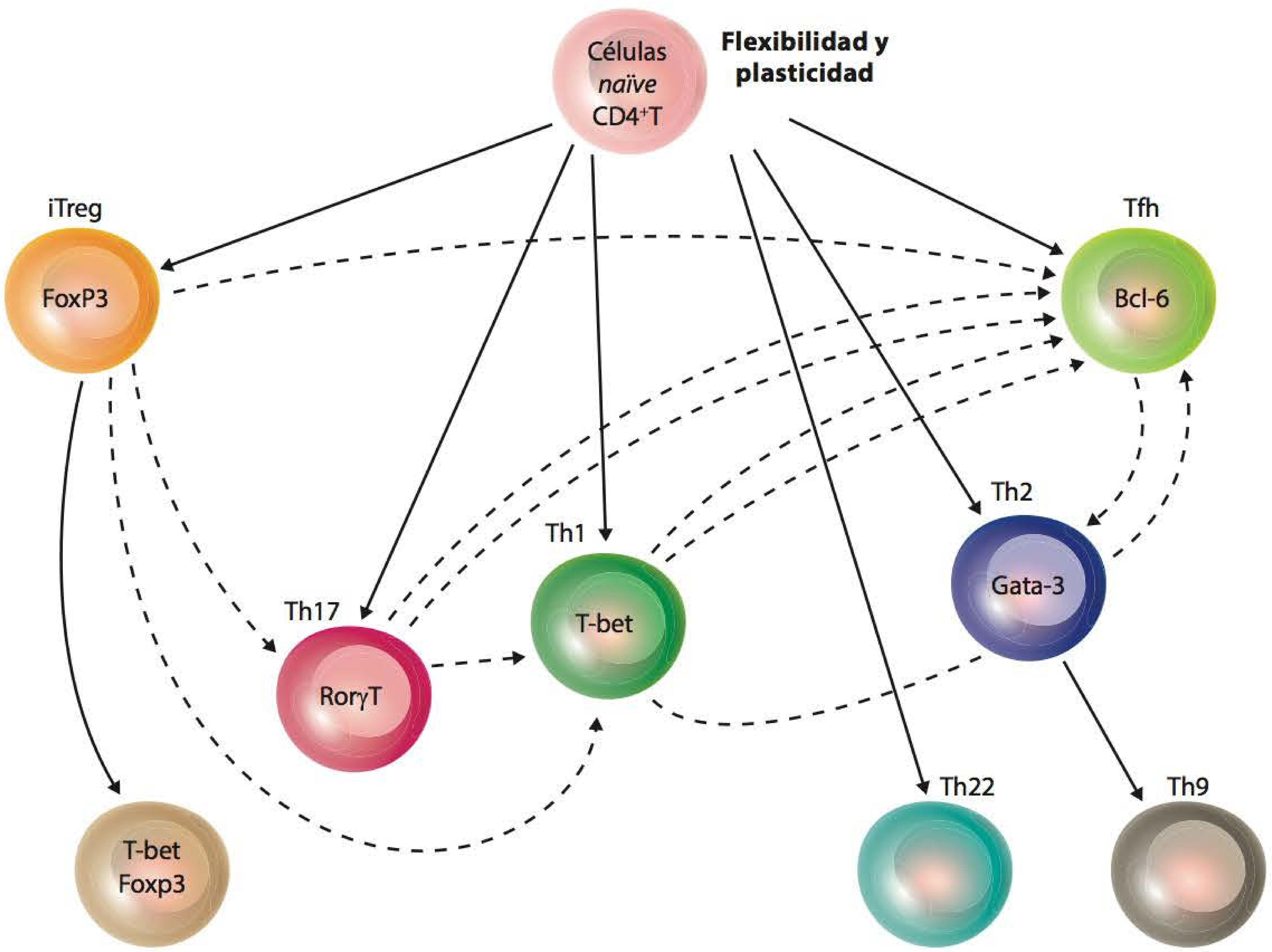


Figura 13-6. Diferentes factores de transcripción participan en la diferenciación Th
Después de la activación de la células *naïve* $CD4^+$, se expresan los factores de transcripción característicos de Th1 (T-bet), Th2 (Gata-3), Th17 (Rorγt), iTreg (Foxp3) y Tfh (Bcl-6). Sin embargo, como lo sugieren las líneas punteadas, estas células pueden cambiar su fenotipo de activación.

booksmedicos.org

reumatoide o enfermedad intestinal inflamatoria, los efectos secundarios intensos (con reactivación de tuberculosis y/o desarrollo de enfermedades autoinmunes en los pacientes) dejan claro que las respuestas Th son más complejas y que no basta con catalogarlas como pro o antiinflamatorias. Así, se debe tener cuidado en los esfuerzos por antagonizar alguna de estas vías, ya que, como se muestra en la Figura 13-6, los factores de transcripción, que en algún momento se creyeron restringidos a direccionar el destino de las Th, en realidad parecen formar parte de vías de diferenciación comunes que se direccionan según múltiples condiciones.

Linfocitos T citotóxicos

Los linfocitos Tc son células que se caracterizan por la expresión de CD8 y el ligando de CD95 (CD95L). Reconocen y eliminan células infectadas con patógenos intracelulares, células alogénicas y células transformadas. El mecanismo citotóxico mediante el cual actúan se basa en la liberación de gránulos líticos que contienen perforina y granzima luego del reconocimiento antigénico de péptidos presentados al TCR en el contexto del MHC I y la molécula CD95 en la superficie de una célula blanco. La perforina liberada se ancla y polimeriza en las membranas de células blanco, lo que forma poros transmembranales, mientras que las granzimas inducen su muerte celular programada (apoptosis) con base en su capacidad de síntesis y liberación de citocinas, así como en la función reguladora de la respuesta inmunológica que ejercen. Se han identificado dos subpoblaciones de linfocitos Tc: tipo I, que secreta IFN-γ y TNF-α, y tipo II, que secreta IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Los tipo I son considerados proinflamatorios y los tipo II antiinflamatorios.

Linfocitos T$\gamma\delta$

Como se mencionó antes, a diferencia de los linfocitos Th CD4$^+$ y Tc CD8$^+$, la variabilidad del TCR de los linfocitos T$\gamma\delta$ es más limitada que para el heterodímero $\alpha\beta$. Estos linfocitos, además de ser TCR$\gamma\delta^+$CD3$^+$, expresan CD27 (T14 o Tp55, molécula coestimuladora que se une a CD70), CD28 (o Tp44, molécula coestimuladora que une a Cd80/86) y receptor de linfotoxina-β. Para su activación no es indispensable la presentación del antígeno por una APC, poseen propiedades citotóxicas similares a aquellas desarrolladas por células NK y llevan a cabo la ADCC (del inglés *Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*, o citotoxicidad celular mediada por anticuerpos). Al igual que las células NK, algunos linfocitos T$\gamma\delta$ expresan CD16, que es la molécula que les provee la condición para ejercer ADCC. Los T$\gamma\delta$ pueden secretar de forma espontánea altas concentraciones de IL-17A, IL-17F e IL-22, mientras que una subpoblación de T$\gamma\delta$ expresa IFN-γ sin potencial para secretar IL-17. Hace poco la población de linfocitos T$\gamma\delta$ fue foco de estudio para analizar su potencial uso terapéutico en cáncer, hepatitis C y enfermedades hepáticas crónicas.

Linfocitos NKT

Los linfocitos NKT son un subconjunto heterogéneo de linfocitos T que comparten marcadores de superficie y características funcionales de las células NK y los linfocitos T convencionales. La mayoría de los linfocitos NKT expresan CD16, CD56 y NK1.1, así como un receptor TCR $\alpha\beta$ semiinvariante que reacciona con antígenos de naturaleza glicolipídica presentados por la molécula CD1d por parte de las APC. Los linfocitos NKT pueden modular la respuesta inmunológica por medio de su capacidad para expresar citocinas de tipo Th1 y Th2 de forma simultánea; su distribución en los tejidos es amplia y pueden encontrarse en el tejido linfoide primario y secundario, lo mismo que en el hígado, el pulmón, el tejido neural y la sangre periférica. Recientemente se reportó una asociación entre la disminución en el número de NKT y el desarrollo de cáncer o metástasis.

Ontogenia de los linfocitos T

Todos los linajes y estados de diferenciación de linfocitos T provienen de un precursor hematopoyético común o HSC (del inglés *Hemopoietic Stem Cells* o célula troncal hematopoyética). Las HSC son células autorrenovables que a lo largo de la vida pueden dar lugar a todos los tipos de células sanguíneas, tanto de linaje linfoide como mieloide. En los mamíferos, después del nacimiento, la hematopoyesis se desarrolla en la médula ósea, donde las células estromales y los factores microambientales guían la diferenciación de progenitores linfoides a partir de las HSC. Cabe mencionar que en la etapa embrionaria estas HSC se encuentran en el saco vitelino, en donde ocurre la hematopoyesis en humanos a partir de la tercera semana de gestación, y que a partir de la quinta semana la hematopoyesis se da en el hígado fetal, por la aparente movilización de las HSC del saco vitelino al hígado. Las HSC en ratón se encuentran en el grupo de las LSK (que incluye las iniciales de los marcadores

booksmedicos.org

fenotípicos que lo caracterizan: Lin⁻, Sca-1⁺ y c-Kit⁺; Lin se refiere a todos los marcadores de superficie asociados con un linaje y, por ende, con la diferenciación hacia progenitores comunes linfoides o mieloides). Dentro de las LSK hay células HSC que son más o menos primitivas. De acuerdo con su inmunofenotipo, las más primitivas son $Thy1.1^{lo}$, $CD34^-$, $Flt3^-$ y $Hoechst^{low}$. Esta población es muy escasa y apenas representa 0.01% del total de las células en la médula ósea. Aún más, en ensayos de reconstitución, del total de LSK, sólo 20% de las células $Thy1.1^{lo}$ o 35% de las $CD34^-$ muestran en realidad potencial de multilinaje a largo plazo. En humanos se ha observado que la mayoría de los progenitores con comportamiento de HSC de linfocitos T de ratón se encuentra en la fracción de células $CD34^+$.

Según se mencionó, en mamíferos, las HSC se encuentran en la médula ósea después del nacimiento y se diferencian, en humanos, hacia un MPP (del inglés *Multipotent Progenitor*, o progenitor multipotencial), y de ahí a un MLP (del inglés *Multilymphoid Progenitor*, o progenitor multilinfoide). Cabe mencionar que el fenotipo de las MPP varía en relación con el sitio del que se aisló, ya que en la sangre de cordón umbilical son $CD34^+CD38^-CD45RA^+CD7^+$, pero en la médula ósea adulta este fenotipo no existe y las MPP se caracterizan como $CD34^+CD38^-CD7^+CD10^+$. La fracción MLP se diferencia de manera directa hacia precursores T, o bien da lugar a progenitores oligopotenciales B/NK, los cuales darán origen a precursores B y precursores NK. La diferenciación de todos estos precursores da lugar a linfocitos T, B o células NK (Figura 13-7). Es importante recalcar que los progenitores linfoides y mieloides en humano expresan Flt3, por lo que este marcador no permite la identificación para células con compromiso a linaje linfoide, como sí ocurre en el ratón, donde sólo las CLP son $Flt3^+$.

En el ratón esta ruta de diferenciación posee otras particularidades. Las CLP tienen un fenotipo distinto al del humano ($CD34^-CD38^+CD90^{lo}$ y $CD34^+CD38^-CD90^+$, respectivamente), mientras que, en su ontogenia, a partir de un MPP se genera un LMPP (del inglés *Lymphoid-Primed Multipotent Progenitor*, o progenitor multipotencial predispuesto a linaje linfoide), en el cual es esencial la actividad de la enzima recombinasa VDJ o RAG. El LMPP da lugar a un progenitor ELP, desde el cual se genera, por un lado, el CLP con un fenotipo $IL\text{-}7Ra^+Lin^-Sca\text{-}1^{lo}c\text{-}Kit^{lo}$, que dará lugar a los precursores de linfocitos T, a los precursores B/NK y al precursor de células dendríticas linfoides (Figura 13-8). Estos precursores se caracterizan por la expresión del protooncogén c-Kit y Sca-1 (del inglés *Sca-1* por *Stem Cell Antigen*, o antígeno de célula troncal-1). No deben olvidarse

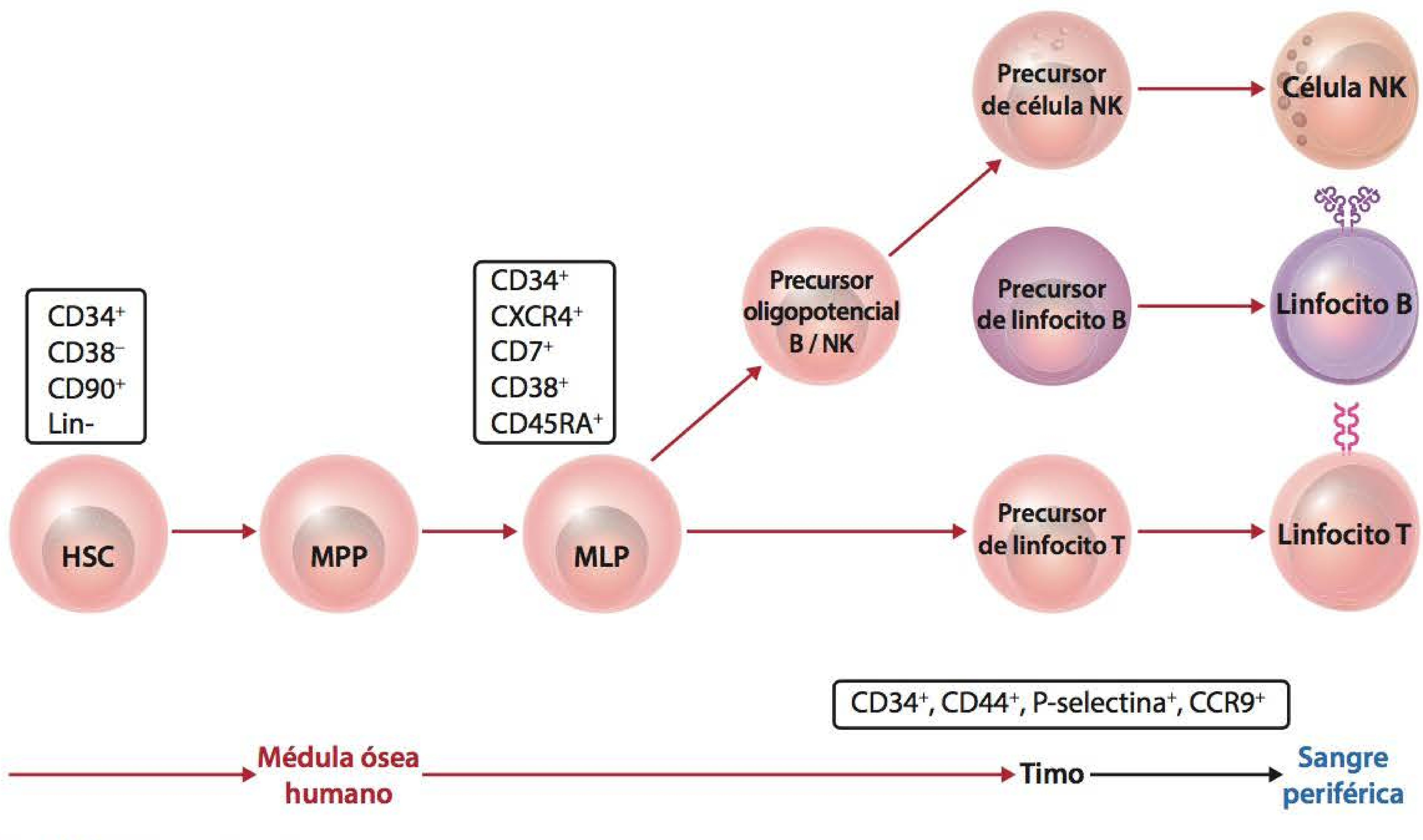


Figura 13-7. Linfopoyesis en humano
A partir de la célula troncal hematopoyética (HSC) se genera en médula ósea el progenitor multipotente (MPP) que dará origen, al diferenciarse, al progenitor multilinfoide (MLP), que da origen a los precursores de células T. Éstos se movilizan, vía sangre periférica, al timo y allí dan lugar a linfocitos T maduros que salen a circulación, donde algunos se mantienen y otros se dirigen a las zonas específicas de órganos linfoides secundarios. Modificado de: Pelayo y cols., *Células troncales y Medicina Regenerativa" Dirección General de publicaciones*, UNAM.

booksmedicos.org

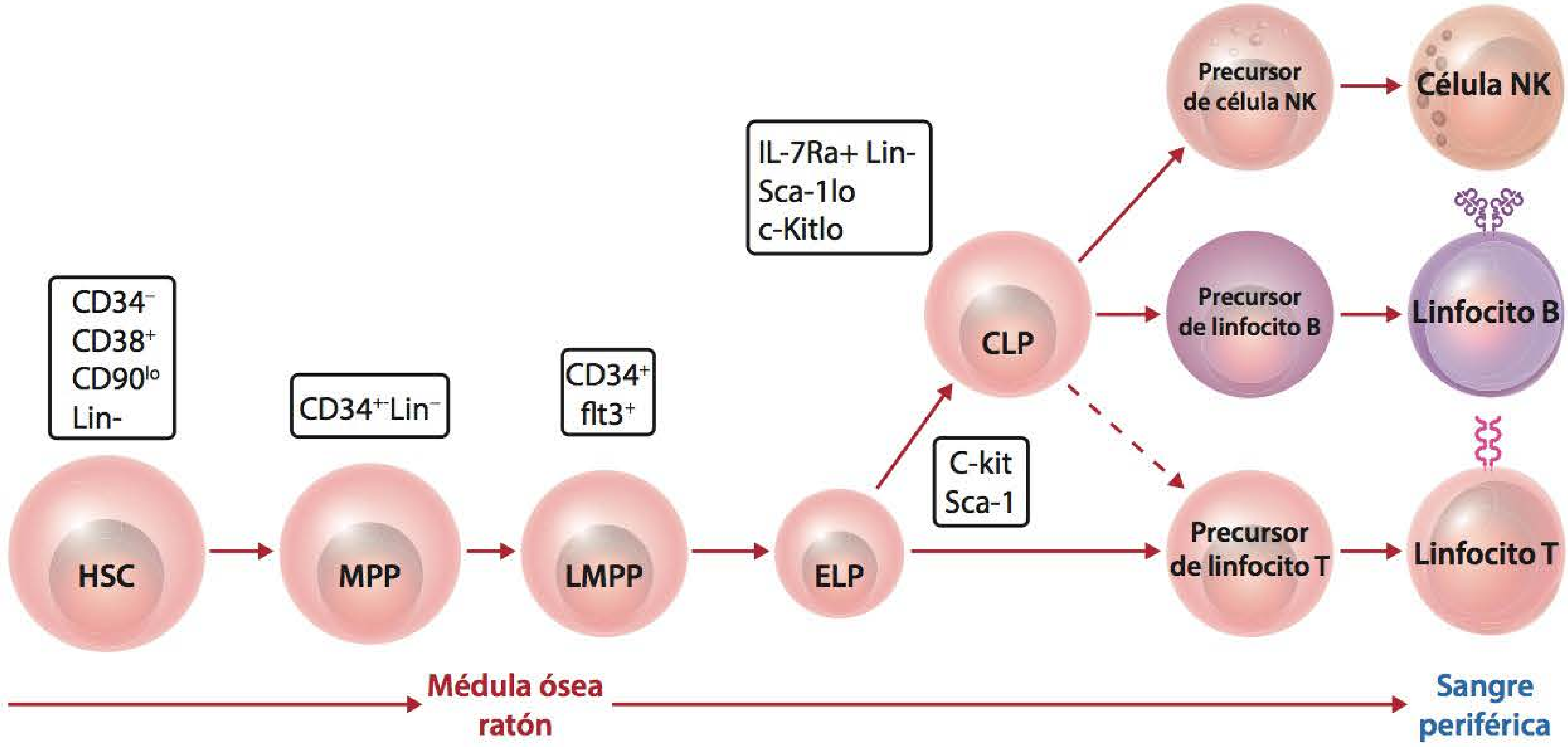


Figura 13-8. Linfopoyesis en ratón

En ratón como en humano, a partir de la célula troncal hematopoyética (HSC) se generan los progenitores multipotentes (MPP). Éstos en ratón, pero no en humano, generan al progenitor multipotencial predispuesto a linaje linfoide o LMPP. Éste da lugar al progenitor linfoide temprano o ELP (por *Early Lymphoid Progenitors*), desde el cual se genera, por un lado, el precursor linfoide común o CLP (por *Common Lymphoid Progenitor*) que dará lugar a los precursores de células B y NK; aunque al parecer también puede dar lugar a precursores de células T, que suelen diferenciarse directo de ELP. Modificado de: Pelayo y cols., *Células troncales y Medicina Regenerativa" Dirección General de publicaciones*, UNAM.

ni soslayarse ninguna de éstas y otras diferencias en el fenotipo de los precursores linfoides de humano y de ratón, ya que esto revela diferencias en la funcionalidad y requerimientos para la diferenciación que impiden que varios de los hallazgos en los modelos de ratón se apliquen de forma directa en la hematopoyesis y linfopoyesis de humano.

En el caso de los linfocitos T, los precursores migran de la médula ósea hacia el timo, un órgano linfoide primario en el que se da el proceso de maduración. En ratón se han encontrado en la sangre periférica tanto LMPP, CLP y ELP, lo que sugiere que éstos son los precursores que viajan de la médula al timo por la circulación sanguínea. Esta migración de médula ósea al timo requiere de la expresión de CD44, P-selectina o CD62p y CCR9. En ratón, los progenitores linfoides de médula capaces de colonizar el timo son LMPP y ELP, mismos que producen ETP (del inglés *Early Thymocytes Progenitors*, o progenitores tempranos de timocitos); al diferenciarse, los ETP dan lugar a los timocitos. Al inicio, estos timocitos se caracterizan por ser $CD4^-CD8^-$, aunque después dan lugar a células $CD4^+CD8^+$ y cuando maduran se vuelven $CD4^+$ o $CD8^+$.

En humano se han encontrado progenitores multipotenciales comunes que expresan el antígeno de superficie CD34 y que, como el ratón, expresan el receptor de quimiocinas CXCR4, CD7, CD38, CD45RA y la enzima desoxinucleotidil-transferasa terminal, o TdT, encargada de generar mutaciones puntuales. En humanos los ETP pertenecen al grupo de células con el fenotipo $CD34^+CD1a^-CD38^{lo}CD44^+IL\text{-}7R^+$. La importancia de IL-7 en el desarrollo de linfocitos T se hace evidente en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave que poseen mutaciones en el gen para la cadena γ del receptor de IL-7.

Por otro lado, hace poco se describió que los factores de transcripción resultan primordiales en diferentes estadios de la linfopoyesis. De hecho, es posible seguir estos procesos de linfopoyesis de acuerdo con los factores de transcripción involucrados. La linfopoyesis temprana depende de Ikaros y PU.1, que permiten la expresión de Flt3, mientras que los factores de la familia Notch median la decisión de linaje T/B. Durante la fase final, el rearreglo de los genes para el TCR depende de *Gata-3*.

Los diferentes progenitores linfoides siguen en estudio para entender enfermedades como leucemias y linfomas. La leucemia linfoblástica aguda es la forma más común de cáncer en menores de 15 años. Constituye 60% de los casos de leucemia en menores de 20 años y 76% en menores de 15. Esta grave enfermedad se relaciona con mutaciones en una sola célula progenitora linfoide, a partir de la cual se desarrolla la acumulación de células cuyo fenotipo revela la etapa del desarrollo en la que surgió el defecto.

booksmedicos.org

Es importante hacer énfasis en que, a diferencia de otras células cancerosas, las células progenitoras leucémicas poseen tasas de proliferación más lentas que las de las células normales. La prevalencia de estas clonas anormales se relaciona con el mecanismo de *permanencia* y su acumulación en el nicho hematopoyético, lo que a la larga significa la prevalencia de las células leucémicas sobre progenitores linfopoyéticos normales. La leucemia linfoblástica aguda se clasifica en producida por linfocitos B y producida por linfocitos T ($CD7^+CD3^+$), y se subclasifica en la de linfocitos pro o pre T y de T maduros.

Maduración de linfocitos T en el timo

El timo es propiamente el órgano que genera linfocitos T maduros. En este órgano linfoide primario dichas células adquieren sus moléculas clásicas, que incluyen TCR, CD3, CD2 y CD4 o CD8. La población normal de timocitos se distribuye de la siguiente manera: 80% de los timocitos son $CD4^+CD8^+$, 5% son $CD4^-CD8^-$, 10% son $CD4^+CD8^-$ y 5% $CD4^-CD8^+$. En el timo también se da una primera ronda de selección de células autorreactivas, cuya eliminación es indispensable para evitar enfermedades autoinmunes. Lo anterior se conoce como *educación tímica* e incluye la selección positiva y la selección negativa. En humanos, el timo pesa al nacimiento de 10 a 15 g y en la adolescencia llega a pesar de 40 a 70 g. A partir de este estadio, el órgano involuciona hasta quedar apenas un remanente de la zona medular que pesa 3 gramos.

Arquitectura del timo

El timo está estructurado en dos lóbulos que, a su vez, están divididos en regiones: cortical discreta (zona exterior) y medular (zona central) (Figura 13-9). La corteza contiene timocitos inmaduros y células epiteliales; en esta zona los timocitos corticales están en continua comunicación con las células epiteliales y los macrófagos involucrados en la remoción de los timocitos apoptóticos. La apoptosis de estos timocitos se debe, en su mayoría, a arreglos no productivos (o no exitosos) del TCR y representan el desarrollo del proceso de selección positiva. De manera complementaria, en la médula los timocitos maduros, que expresan TCR estructuralmente correcto, tienen comunicación directa, o a través de mediadores solubles, con células epiteliales, macrófagos y células dendríticas. En esta zona se lleva a cabo la selección negativa, que es la base de la adquisición de la tolerancia central.

Selección positiva

Una vez dentro del timo, la comunicación por contacto directo y paracrino es estrecha entre las células

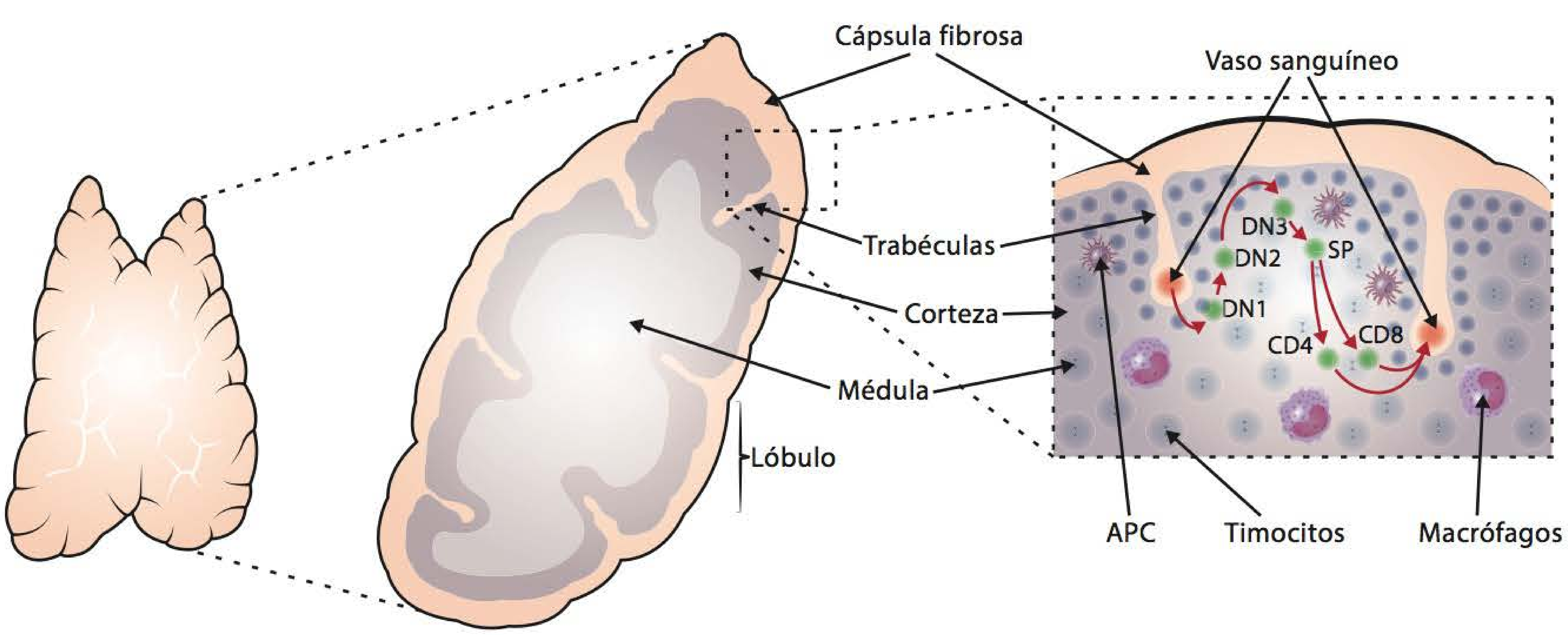


Figura 13-9. Estructura del timo
El timo está estructurado en lóbulos que a su vez están divididos en regiones: cortical discreta (zona exterior) y medular (zona central). La corteza contiene timocitos inmaduros y células epiteliales. En esta zona los timocitos corticales están en continua comunicación con células epiteliales y macrófagos.

booksmedicos.org

residentes y las importadas. Así, las células estromales tímicas proveen las señales necesarias para seleccionar aquellas células que respondan a las señales endógenas (autorrestricción) y que no sean autorreactivas (tolerancia central). Para ello pasan por diferentes estadios de diferenciación y selección que pueden ser identificados por la expresión de ciertas moléculas en superficie.

Los timocitos inmaduros en la corteza tímica se caracterizan por la ausencia de la expresión en la superficie de CD4 y CD8 (doble negativos, DN). De modo simultáneo, estas células pueden ser clasificadas de acuerdo con la expresión de CD44 (una molécula de adhesión) y CD25 (la subunidad α del receptor de IL-2). Estos timocitos DN transitan por estadios, o fases, de maduración denominados DN1, DN2 y DN3. Los timocitos en estadio DN1 son inmaduros que expresan CD44, pero no CD25 ($CD44^+CD25^-$), y aún conservan el potencial para diferenciarse a linfocitos B. Los timocitos en estadio DN2 ($CD44^+CD25^+$) pierden la capacidad para diferenciarse a linfocitos B, pero su potencial de diferenciación hacia linfocitos T no está del todo comprometido; por último, los timocitos en estadio DN3 ($CD44^-CD25^+$) comienzan el arreglo de genes β, γ y δ que codifican para las respectivas cadenas del TCR. El arreglo génico productivo (es decir, aquel que resulta en una estructura estable) de la cadena β del TCR es necesario para que los timocitos progresen en su proceso de diferenciación. Sin embargo, la activación del preTCR detiene el rearreglo de cadenas β y da lugar a ciclos de proliferación que son seguidos de la coexpresión de CD4 y CD8 (doble positivos, DP), las cuales pierden la expresión de CD25 y reexpresan los genes *RAG-1* y *RAG-2*. Esto da inicio al arreglo génico del *locus* que codifica para la cadena α del TCR y a la posterior selección de compatibilidad entre las cadenas α y β (Figura 13-10).

Una vez que el arreglo de las cadenas α y β ha sido exitoso, las células αβ DP migran hacia la unión corticomedular. Al atravesar la corteza externa del timo, estos timocitos interactúan con las células epiteliales, las cuales expresan moléculas del MHC. Sólo aquellos timocitos DP cuyo TCR se una con suficiente afinidad a estas MHC I o II durante los tres días posteriores al rearreglo de cadenas α, reciben las señales de supervivencia y son rescatados de la muerte celular programada. Esta selección positiva también determina si estos timocitos DP se diferenciarán a linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$, ya que los DP que se unen a moléculas MHC II dan origen a los linfocitos Th $CD4^+CD8^-$; mientras que aquellos que se unen a

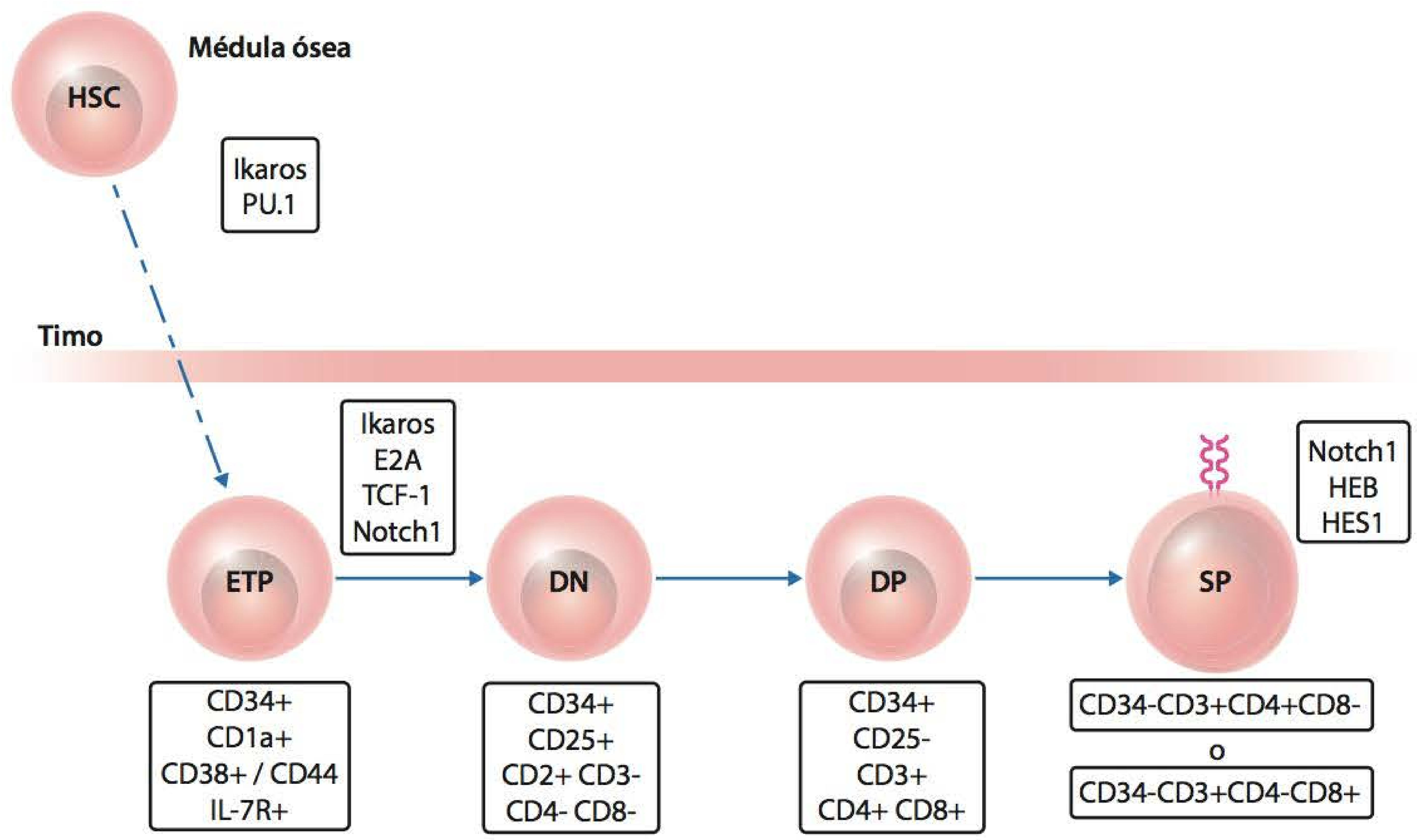


Figura 13-10. Maduración de linfocitos T en el timo
Una vez que los progenitores de células T alcanzan el timo por vía sanguínea desde la médula ósea, se inicia la expresión de factores de transcripción como Ikaros, E2A. TCF-1, Notch, Gata3, que mediarán la diferenciación de las células T progenitoras en timo (ETP o *Early T Progenitor*) hacia las células dobles negativas (DN o CD4-CD8–), dobles positivas (o DP=CD4+CD8+), para finalmente expresar sólo CD4+ o CD8+ (SP).

booksmedicos.org

moléculas MHC I son seleccionados para dar lugar a los linfocitos Tc CD4⁻CD8⁺. Una vez superado este punto de maduración, los timocitos se denominan sencillos positivos (SP) y son dirigidos en forma quimiotáctica a la zona medular. Noventa y cinco por ciento de los timocitos posee un TCR que no se une con suficiente fuerza de interacción a moléculas MHC I o II, por lo que entran en un estado apoptótico y son eliminados por los macrófagos tímicos.

Selección negativa

Al llegar a la médula, los timocitos SP interactúan con diversas APC derivadas de la médula ósea, como macrófagos y células dendríticas, las cuales muestran moléculas propias que son potencialmente inmunogénicas. Los timocitos SP, cuyo TCR reconoce con alta afinidad algún antígeno propio presentado así en el contexto molecular del MHC, son eliminados por apoptosis. Este tipo de selección se denomina negativa y representa el principal mecanismo para la eliminación de clonas autorreactivas. Tal proceso también se llama establecimiento de la tolerancia central (Figura 13-11). La tolerancia periférica es un mecanismo timo independiente que elimina y/o controla las clonas autorreactivas ante antígenos no expresados en el timo.

En humanos la importancia del timo se evidencia en enfermedades como el síndrome de DiGeorge, que provoca que no se desarrolle el timo, por lo que los pacientes carecen de linfocitos T y presentan inmunodeficiencia asociada con respuestas inmunológicas específicas.

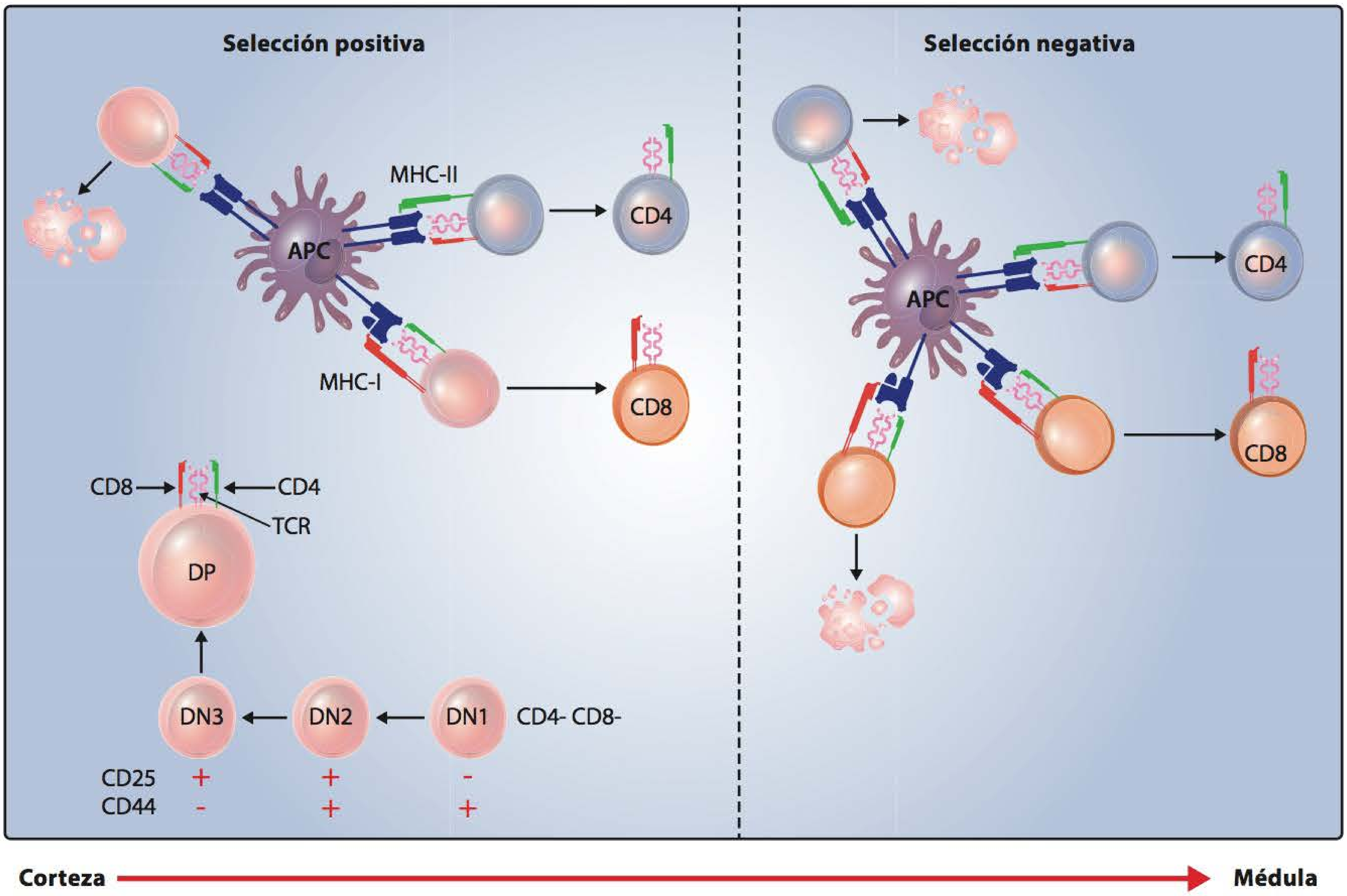


Figura 13-11. Selección positiva y negativa de linfocitos T
Los timocitos inmaduros, doble negativos (CD4–CD8–), que llegan a la corteza del timo, pasan por las etapas de diferenciación DN1 (CD44+CD25–), DN2 (CD44+CD25+), DN3 (CD44–CD25+) hasta células doble positivas (CD4+CD8+) con TCR funcional. Los timocitos interactúan con una APC a través de moléculas del MHC-I y II. Si la interacción es funcional (selección positiva), los linfocitos se diferencian a sencillos positivos (SP) expresando o CD4 (con MHC–II) o CD8 (con MHC–I). Si la interacción no tiene la suficiente fuerza y comunicación bidireccional entre células, los timocitos mueren por apoptosis, los timocitos SP migran a la médula donde nuevamente interactúan con moléculas del MHC cargadas con antígenos endógenos. Si esta interacción es débil, los timocitos pueden salir del timo hacía órganos linfoides secundarios, pero si la interacción es fuerte, los timocitos mueren por apoptosis (selección negativa). MHC: complejo principal de histocompatibilidad; APC: células presentadoras de antígeno.

booksmedicos.org

Activación de los linfocitos T

La complejidad de las interacciones celulares que se producen durante la respuesta inmunológica adaptativa requiere microambientes especializados en los que las células pertinentes pueden colaborar de manera eficiente. Debido a que sólo unos pocos linfocitos son específicos para un antígeno, los linfocitos T y los linfocitos B deben migrar a través del cuerpo para incrementar la probabilidad de que se encuentren con el antígeno particular en un órgano linfoide secundario presentado por APC. Estos órganos linfoides, en los que ocurre la activación de linfocitos T ante el reconocimiento de su antígeno o activación dependiente de antígeno, incluyen los ganglios linfáticos y el bazo. Por su arquitectura, los órganos linfoides secundarios favorecen el encuentro de los linfocitos T y las APC. Los linfocitos T *naïve*, los cuales no han tenido contacto con su antígeno, circulan por la sangre y el sistema linfático y se espera que su activación primaria ocurra en los órganos linfoides secundarios. En algunos tejidos, por ejemplo los epitelios, se forman cúmulos celulares que asemejan la organización de los órganos linfoides secundarios; a dichos cúmulos se les denomina órganos linfoides terciarios.

La activación de los linfocitos T *naïve* requiere una compleja interacción entre el TCR, los correceptores y las moléculas accesorias con sus respectivos ligandos en las APC para establecer respuestas bidireccionales que aseguren la especialización del linfocito involucrado. De esta forma, la interacción entre el TCR, el antígeno y las moléculas del MHC proporciona la primera etapa de reconocimiento del antígeno. Tal interacción es estabilizada por los correceptores CD4 y CD8 presentes en los linfocitos Th y Tc, respectivamente. En esta comunicación estrecha, las moléculas coestimuladoras (como CD28 y CTLA-4) inician sus propias señales intracelulares que potencian o modulan la señal iniciada por el complejo TCR/antígeno/MHC. Las moléculas accesorias, por ejemplo el LFA-1 (del inglés *Lymphocyte Function-Associated Antigen 1*, o antígeno 1 asociado a la función linfocitaria) o CD2 proporcionan adherencia en el sitio de contacto celular, lo que fortalece la comunicación bidireccional entre el linfocito T y las APC. De esta forma, la transducción de la señal hacia el núcleo comienza la transcripción de genes, los cuales estimulan y regulan la proliferación de los linfocitos T efectores y de memoria (Figura 13-12).

El TCR no tiene actividad enzimática intrínseca, por ello los linfocitos T dependen de enzimas intracelulares que transforman la información de reconocimiento en señales bioquímicas que permiten el rearreglo del citoesqueleto y las membranas plasmáticas, lo mismo que la movilización de vesículas o la expresión genética. Estas señales son coordinadas y amplificadas principalmente por enzimas con actividad de tirosina-cinasas. La primera molécula que se asocia con el complejo TCR/CD3 es LCK (también llamada p56-LCK, un miembro de la familia de cinasas SRC), la cual fosforila *motifs* de activación ITAM de las cadenas CD3γ, CD3δ, CD3ε y ζ. Dicha fosforilación permite el reclutamiento y la activación de ZAP70 (por sus siglas en inglés *ζ-Chain Associated Protein Kinase of 70 kDa*) a este complejo. El ZAP70, a su vez, fosforila el LAT (del inglés *Linker for Activation of T Cells*, o molécula de unión para la activación de linfocitos T). LAT es una proteína adaptadora fundamental en la señalización del TCR, ya que posee la capacidad de reclutar diversas moléculas para formar un complejo multiproteínico denominado señalosoma LAT. Este complejo incluye la fosfolipasa Cγ1 o PLCγ1, la GRB2 (del inglés *Growth Factor Receptor-Bound Protein 2*, o proteína de unión al factor de crecimiento 2), el GADS (del inglés *GRB2 Related Adaptor Protein Downstream of Shc*, o adaptador de proteínas relacionadas con GRB2 corriente abajo de Shc), la SLP76 (del inglés *SH2 Domain-Containing Leukocyte Protein of 76 kDa*, o proteína leucocitaria de 76 kDa con dominio SH2), la ADAP (del inglés *Adenosine Derivative of 2-Oxo-1,3-Diazaphenoxazine*, o proteína adaptadora de promoción de adhesión y degranulación o), la ITK (del inglés *Interleukin-2-Inducible T-Cell Kinase*, o cinasa de linfocitos T inducible por IL- 2), la NCK1 (del inglés *Non-Catalytic Region of Tyrosine Kinase Adaptor Protein 1*, o proteína adaptadora de región tirosina cinasa no catalítica 1) y la GEF (del inglés *Guanine Nucleotide Exchange Factors*, o proteína protooncogénica perteneciente a la familia de intercambiadores de nucleótidos) VAV1, entre otras.

El llamado *señalosoma* LAT dirige y amplifica en especial tres vías de señalización: a) la vía de Ca^{2+}; b) la vía de Ras/MAPK (proteínas cinasas activadas por mitógenos), y c) el NF-κB. En conjunto, estas vías de señalización propician la reorganización del citoesqueleto, la activación de moléculas de adhesión, como las integrinas, y la movilización de factores de transcripción, mismos que son indispensables para el crecimiento, la expansión y la diferenciación de linfocitos T.

booksmedicos.org

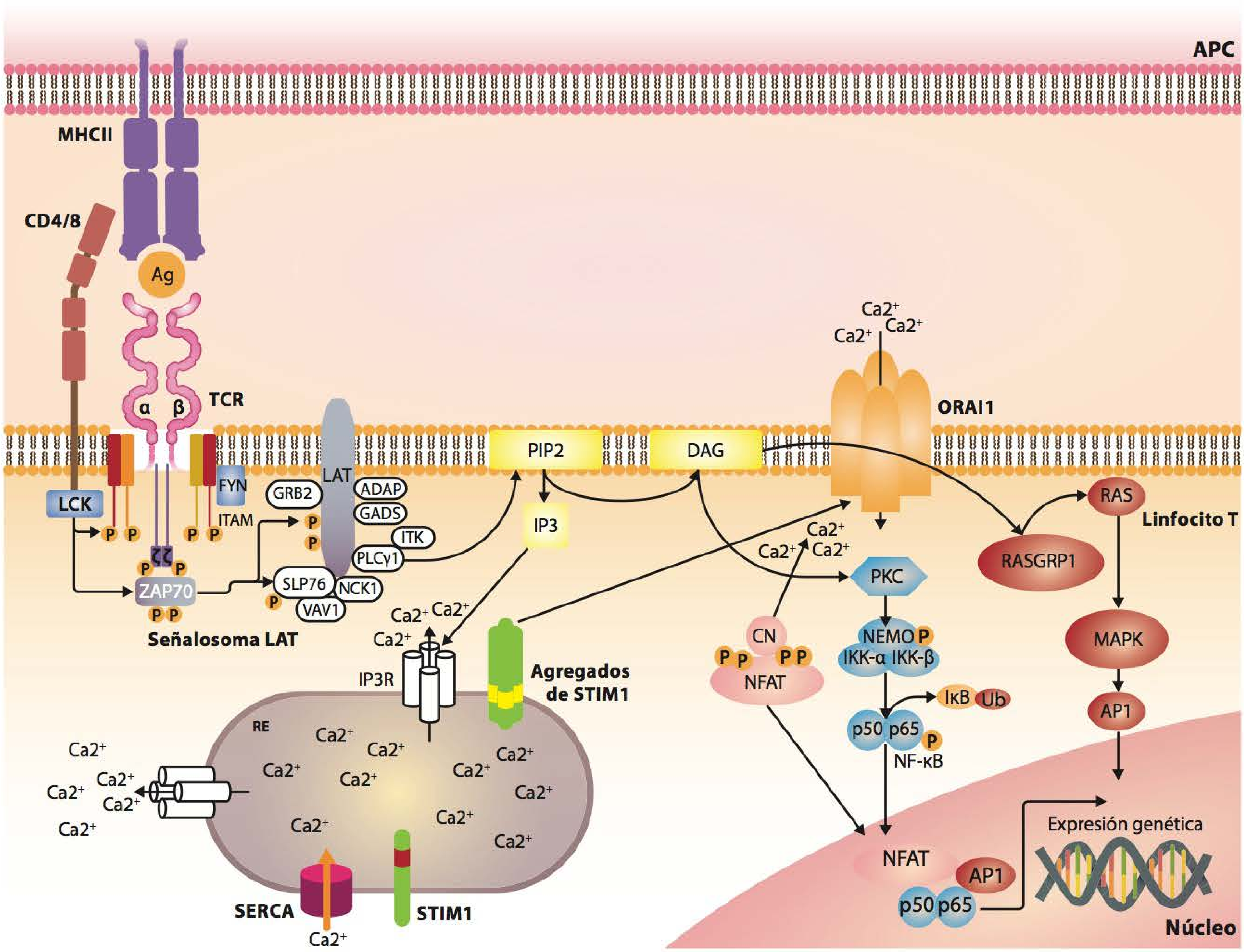


Figura 13-12. Activación de linfocitos T
La interacción entre el TCR, el antígeno y las moléculas de coestimulación median la transducción de la señal hacia el núcleo y da lugar a la transcripción de genes, que estimulan y regulan la proliferación de células T efectoras y de memoria.

Señalización por calcio

La activación del señalosoma LAT por el compromiso del TCR resulta en la fosforilación de la enzima PLC-γ1 ubicada en la membrana plasmática. La PLC-γ1 hidroliza el fosfolípido de membrana PIP2 (del inglés *Phosphatidylinositol Biphosphate*, o fosfatidilinositol 4, 5-bifosfato) y genera IP3 (del inglés *Inositol Triphosphate*, o inositol 1, 4, 5-trifosfato) y diacilglicerol (DAG). De estas dos moléculas formadas, IP3 abre sus receptores (IP3R) que se encuentran en el retículo endoplásmico y permite el flujo de Ca^{2+} hacia el citoplasma. La reducción de los almacenes de Ca^{2+} del retículo endoplásmico es detectada en el lumen por el dominio *EF-hand* de las moléculas STIM-1 y -2 (del inglés *Stromal-Interacting Molecule*, o moléculas de interacción estromal), y promueve la generación de pequeños agregados de STIM-1 en la membrana del retículo endoplásmico. Estos agregados reclutan al tetrámero de la proteína de canal de Ca^{2+} activado por liberación de Ca^{2+} en la membrana plasmática-1, conocida también de acuerdo con su gen codificante en humanos *ORAI*, por lo que incrementan la entrada extracelular de Ca^{2+}. De esta forma, las altas concentraciones de Ca^{2+} citoplasmático activan la vía de calcineurina-NFAT (factor nuclear de linfocitos T activados). Tales vías de señalización inducen la expresión de factores de transcripción como Gata-3, T-bet, Smad 3, Foxp3 y AP-1.

booksmedicos.org

Vía de las Ras/MAPK

Debido a la vía de Ca^{2+}, el señalosoma LAT favorece la activación y translocación al aparato de Golgi del RASGRP-1 (del inglés *RAS Guanyl Nucleotide-Releasing Protein-1*, o factor intercambiador de nucleótidos de guanina 1). A su vez, el RASGRP-1 genera la forma activa de Ras, el Ras-GTP, un activador alostérico de moléculas y miembro de la familia de las MAPK. El Ras-GTP puede ser reconocido por proteínas como Raf-1, una serina/treonina cinasa que cataliza la fosforilación de los grupos hidroxilo en estos residuos. Al fosforilarse por la formación del complejo, la Raf-1 conduce a la iniciación de la cascada de las MAPK; entre éstas, cinasas como ERK1/2 (por sus siglas en inglés *Extracellular Signal-Regulated Kinases 1 or 2*), fosforilan a Elk, que estimula la transcripción de c-Fos (uno de los componentes del factor de transcripción AP-1), y promueve los rearreglos del citoesqueleto que llevan a la formación de la sinapsis inmunológica.

Vía de NF-κB

Uno de los productos generados por la PLC-γ1 es el DAG. Éste fosforila a la cinasa PKCθ, la cual activa a CARMA1 (por sus siglas en inglés *CARD-containing MAGUK Protein 1*, también conocida como *Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 11*), la cual, a través de su dominio CARD (por sus siglas en inglés *Caspase-Associated Recruitment Domain*) inicia el ensamblaje y posicionamiento del complejo CARMA1-BCL10-MALT1 (CMB) a la membrana. Dicha estructura multiproteínica promueve la poliubiquitinación y activación de TAK1 (del inglés *Transforming Growth Factor* β*-Activated Kinase 1*, o cinasa 1 activada por el factor de crecimiento transformante β) dependiente de TRAF2-TRAF6 (por sus siglas en inglés *TNF Receptor-Associated Factor 2 and 6*, o receptor del factor de necrosis tumoral factor 2 y 6 asociado) y, subsecuentemente, la fosforilación de IKK-β (del inglés *Inhibitor of Nuclear Factor* κ*-B Kinase Subunit* β, o inhibidor de la subunidad β de la cinasa del factor nuclear κB). Esta última modificación permite la unión y activación del complejo IKK-α/IKK-β/NEMO (del inglés *NF-κB Essential Modulator*) para inducir la ubiquitinación del inhibidor I-κB luego de la degradación; el I-κB mantiene secuestrado al complejo p50/p65; esto es, las unidades que forman el complejo NF-κB.

Junto con la señalización a través del TCR durante la maduración, la homeostasis, la activación y la reactivación, la señalización mediada por moléculas coestimuladoras y el microambiente de citocinas/quimiocinas son cruciales para la proliferación, especialización y generación de memoria.

Señalización de moléculas coestimuladoras

Las moléculas coestimuladoras o accesorias son las que se expresan en la superficie de los linfocitos T que reconocen a sus ligandos en la superficie de las APC. Estas moléculas modulan la fuerza de adhesión entre los linfocitos y las APC, y generan señales bidireccionales que regulan de manera positiva o negativa las vías de señalización que determinan la respuesta del linfocito T.

Dentro de este grupo de moléculas, el CD4 y CD8 son correceptores que participan en la unión entre las moléculas del MHC II y I, respectivamente. Tal asociación, además, genera señales tempranas del complejo TCR-CD3 con los dominios ITAM de LCK. Por otra parte, CD28 es una molécula coestimuladora que, al interaccionar con sus ligandos CD80 y CD86 en las APC, proporciona señales antiapoptóticas, de proliferación y diferenciación.

Así como se han identificado moléculas correceptoras que modulan de forma positiva las señales del TCR, se han descrito moléculas cuyas funciones son inhibitorias. Por ejemplo, la CTLA-4 es una molécula que interacciona con el CD80 y CD86 con mayor afinidad que el CD28. Sin embargo, las señales generadas en esta interacción contrarrestan las de CD28 y, como resultado, se producen menores cantidades de IL-2, lo que provoca el arresto de los linfocitos T en la fase G1 del ciclo celular. Asimismo, moléculas como PD-1 tienen actividades similares a las de CTLA-4 (Figura 13-13).

Sinapsis inmunológica

La sinapsis inmunológica es fundamental para la activación antígeno dependiente de los linfocitos T. Esta consiste en un sitio de comunicación por contacto directo entre un linfocito T y una APC. Físicamente, es la parte central de la sinapsis inmunológica que corresponde al sitio de reconocimiento entre el TCR y su antígeno presentado por las APC en el contexto molecular del MHC. En esta zona central en el linfocito T se concentran, en su mayoría, moléculas del TCR/CD3 y CD28, que reconocen, respectivamente, el MHC-péptido y el CD80 o CD86 en las APC. A esta zona también se le llama cSMAC (por sus siglas en inglés *Central Supramolecular Activation Cluster*) y está rodeada por la zona denominada pSMAC que, además de concentrar moléculas como LCK, talina, CD4 y CD2, es rica en integrinas (como LFA-1, también llamada CD54, que se expresa en las APC). En

booksmedicos.org

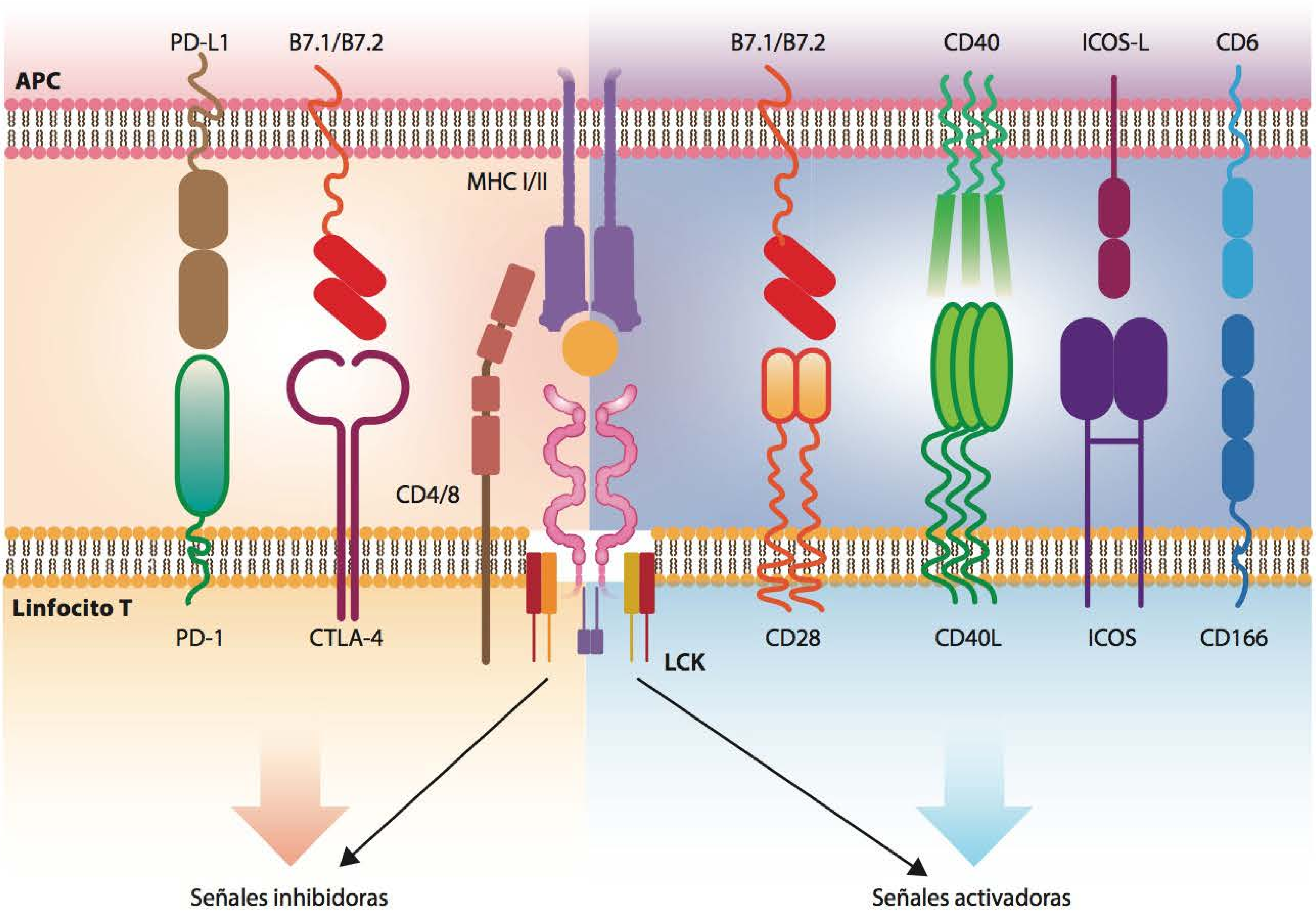


Figura 13-13. Moléculas coestimuladoras
Las moléculas coestimuladoras se expresan en la membrana plasmática de los linfocitos T. Una vez que reconocen a su ligando en la superficie de las APC (células presentadoras de antígeno), modulan la fuerza de adhesión entre los linfocitos y las APC, y generan señales bidireccionales que regulan de manera positiva (PD-1 y CTLA-4) o negativa (CD28, CD40L, ICOS, CD166) las vías de señalización en las células T.

la parte más externa de la sinapsis está la zona o anillo dSMAC, que concentra moléculas CD43, CD44 y CD45, entre otras (Figura 13-14). Este tipo de estructura también se denomina "ojo de buey" (del inglés *bull eye*), y se forma cuando linfocitos B transformados o bicapas artificiales con MHC *presentan* antígeno a linfocitos Th1 CD4+. En el caso de los linfocitos Tc CD8+, la estructura anillada concéntrica de la sinapsis inmunológica al parecer contiene la disfusión indiscriminada de perforinas y granzimas.

Sin embargo, este tipo de estructura concéntrica no se presenta en la interacción de linfocitos T con células dendríticas, que son excelentes presentadoras de antígeno y potentes activadoras de linfocitos T. Entre las células dendríticas y los linfocitos T, tanto *naïve* como activados, lo mismo que entre otras APC y linfocitos Th2 CD4+ o timocitos DP, se forma la llamada sinapsis inmunológica multifocal, que se caracteriza por múltiples acumulaciones de TCR. Éste reconoce la molécula del MHC con su péptido, pero sin la participación de ICAM-1, por lo que suelen ser estructuras más dinámicas y menos estables que la sinapsis inmunológica con pSMAC. Por ello, a tal tipo de sinapsis multifocal también se le denomina *kinapse* en inglés, en alusión a una cinética más activa.

Las sinapsis inmunológicas fueron catalogadas en un principio como indispensables para la oligomerización del TCR y, por ende, para su activación. No obstante, se descubrió con imágenes de microscopia confocal que incluso en linfocitos T en reposo (no activados) existen nanocomplejos de oligomerización de TCR o *nanoclusters* donde, al parecer, se inicia la activación de los TCR. Por otro lado, aunque se pensaba que la estructura provista por el cSMAC

booksmedicos.org

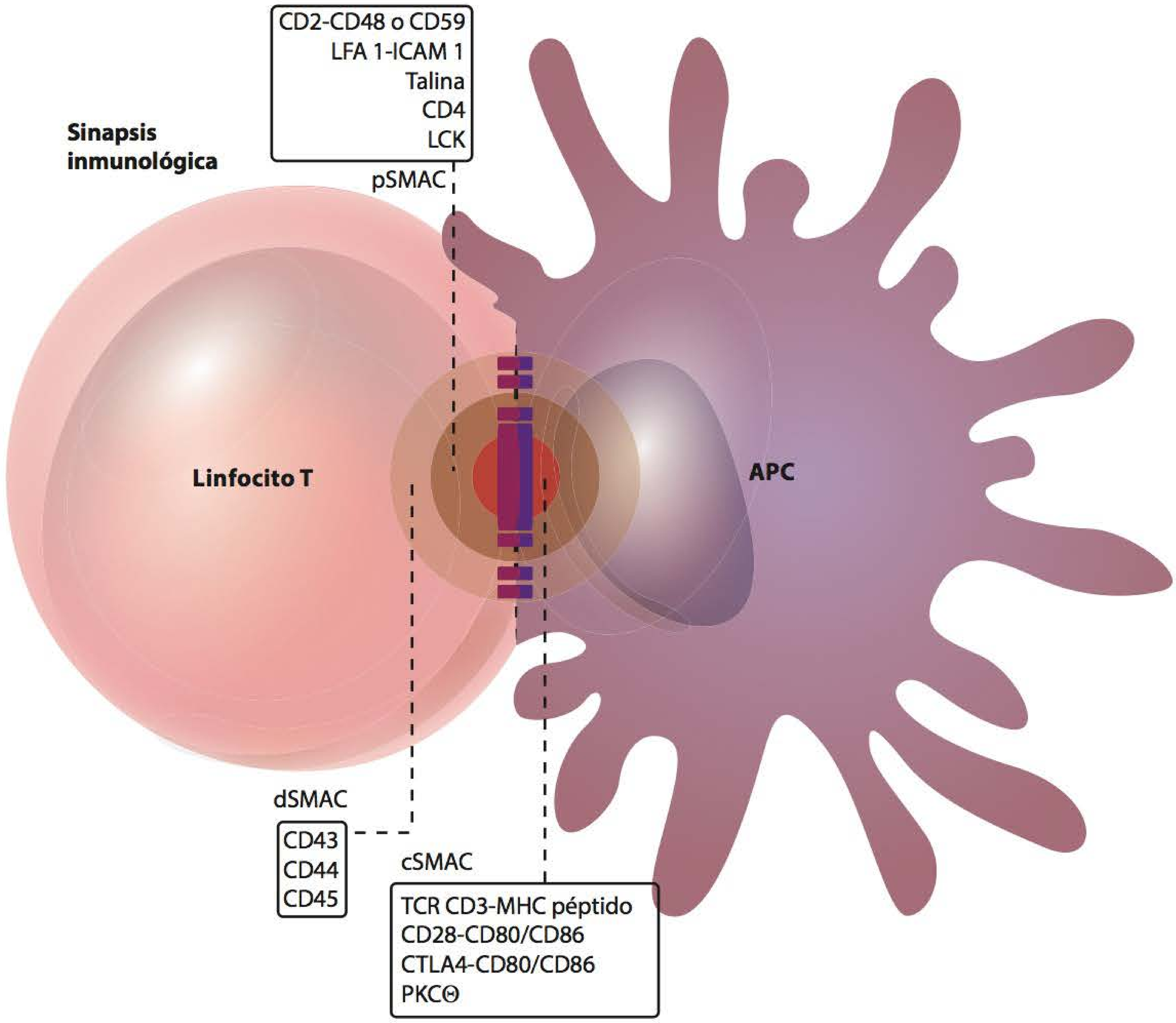


Figura 13-14. Sinapsis inmunológica y SMAC
Diferentes moléculas expresadas, tanto en el linfocitos T como en la célula presentadora de antígeno (CPA), median la unión estable de estas dos células durante la presentación de antígeno. En su estructura clásica tiene una parte central cSMAC, que es donde se da el reconocimiento del TCR y la interacción de CD28 y/o de CTLA4 con CD80 o CD86; cSMAC está rodeada por la zona conocida como pSMAC, que concentra LCK, talina, CD4, CD2 y LFA-1. Finalmente está la zona más externa o anillo dSMAC, que concentra moléculas como CD45, CD43 y CD44.

era indispensable para la activación de TCR, hoy en día diversas evidencias apoyan la idea de que la avidez del TCR por MHC-péptido determina el tipo de participación activadora o inhibidora de cSMAC. Así, con agonistas débiles se activa la fosforilación por tirosina-cinasas en cSMAC, mientras que agonistas fuertes forman cSMAC sin fosforilación de tirosinas y que reclutan a Cbl-b (una ubiquitin-ligasa) y al marcador de corpúsculos multivesiculares LBPA (del inglés *Lysobisphosphatidic Acid*, o ácido lisobifosfatídico). Todo esto apunta a un papel de internalización y degradación del TCR, que evita la sobreestimulación de los linfocitos T.

Se ha relacionado la concentración de moléculas que supone la sinapsis inmunológica con la división asimétrica durante la proliferación asociada con la diferenciación hacia distintos tipos de linfocitos Th CD4$^+$. Y se observó que esta división asimétrica y la liberación direccionada de granzimas o citocinas (p. ej., IL-2 e IL-5) hacia el sitio de sinapsis están controladas por diferentes elementos del citoesqueleto, entre éstos la movilización de microtúbulos y la contracción de actina y miosina.

La sinapsis inmunológica también es necesaria para que los linfocitos T puedan *adquirir* porciones de la membrana y moléculas de MHC de las APC, proceso conocido como trogocitosis. Se sugiere que es un proceso inversamente relacionado con la internalización de complejos TCR-MHC-péptido, que evita la sobreestimulación de linfocitos T.

booksmedicos.org

Activación de linfocitos T por superantígenos

A diferencia de la presentación de antígeno en el contexto de moléculas del MHC por las APC, donde el antígeno es reconocido en específico por las regiones variables de los TCR, en los superantígenos, según se muestra en la Figura 13-15, se da la activación policlonal de linfocitos, ya que estos superantígenos no se unen a la región de reconocimiento, sino a la parte *externa* de las regiones variables de la cadena β del TCR y a regiones β1 de las MHC. Debido a que los TCR de muchos linfocitos pueden compartir la estructura externa de las regiones variables de la cadena β, los superantígenos pueden activar muchos linfocitos aun cuando varíen en su especificidad. Esto también se denomina activación policlonal o no específica de los linfocitos T.

Generación de memoria

La activación de las clonas de los linfocitos T genera una memoria inmunológica que da como resultado la adquisición de un mayor número de clonas específicas contra el antígeno que le dio origen. Esta condición permite que, en un segundo encuentro o reto

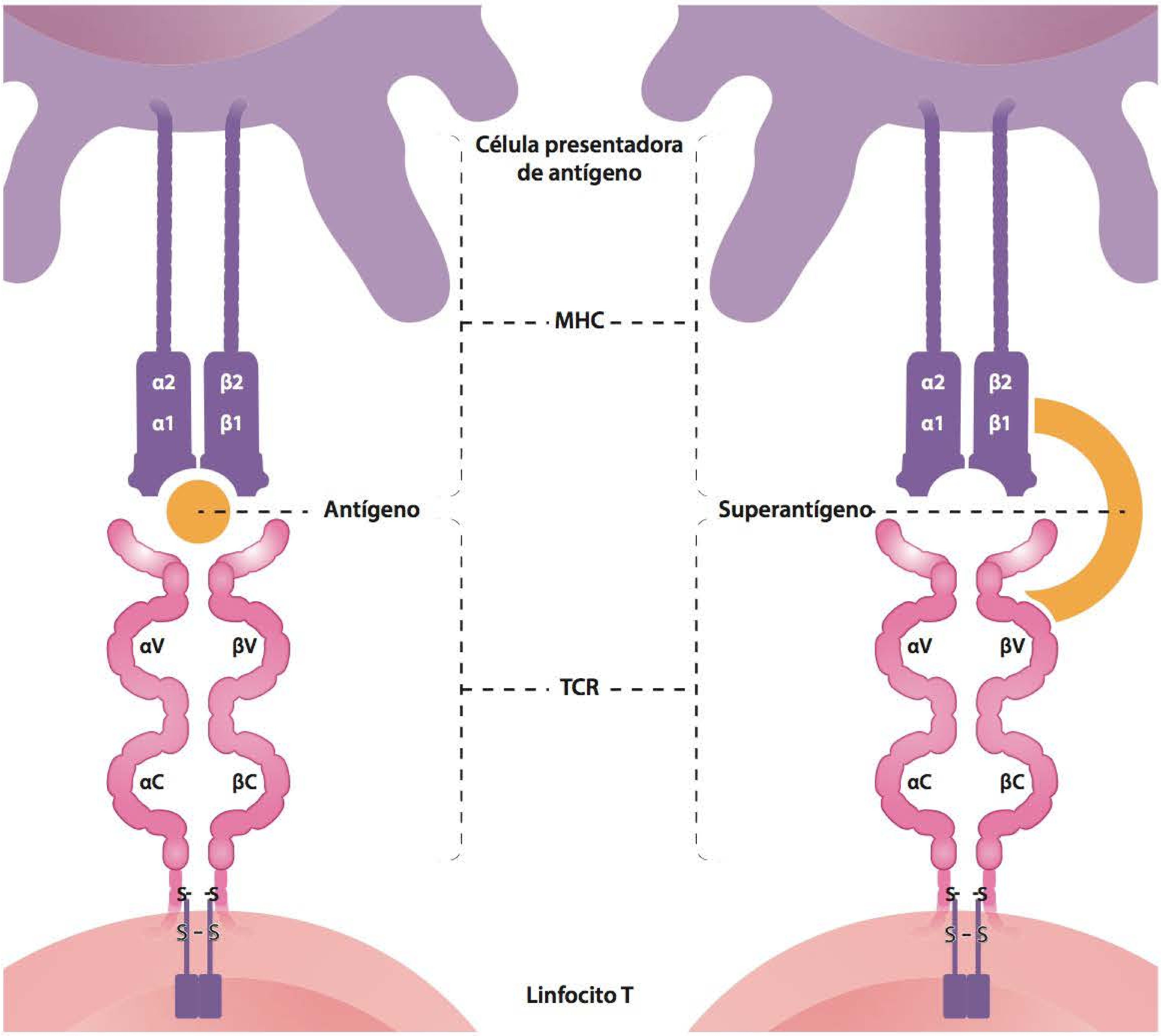


Figura 13-15. Activación del TCR por un superantígeno
Normalmente el TCR se une a MHC II que presenta el antígeno y por ello la activación de linfocitos T es específica. Sin embargo, los superantígenos pueden unir a la porción β1 variable del MHC II con la porción βV del TCR y activar a los linfocitos T aun en ausencia del antígeno.

booksmedicos.org

antigénico, los requisitos para que los linfocitos T de memoria se activen sean menores, progresen con mayor rapidez a estados de activación/diferenciación, y algunos incrementen su especificidad y disminuya el tiempo de latencia de la respuesta. Además, los linfocitos T de memoria proporcionan al organismo una protección que puede durar el resto de la vida. La generación de la memoria inmunológica permite que las respuestas protectoras actúen de modo más rápido y eficaz frente a la reinfección.

Para que los linfocitos T circulantes ingresen a los órganos linfoides secundarios se requiere que reconozcan mediante la expresión de CD62L a las HEV (vénulas del endotelio alto). Luego de la activación en los órganos linfoides, los linfocitos T *naïve* se expanden en forma clonal, lo que genera alrededor de 1×10^5 veces el número de células específicas para el antígeno involucrado. Esto modifica la expresión de isoformas de CD45; así, mientras los linfocitos T *naïve* expresan CD45RA, los linfocitos de memoria clásicamente se distinguen por la expresión del fenotipo $CD45RO^+CD45RA^-$.

Del total de linfocitos de memoria generados, la mayoría (de 90 a 95%) muere por apoptosis, mientras que el resto puede generar diferentes tipos de memoria: efectora y central, según el sitio anatómico en donde se establezcan. Lo anterior se ha relacionado con la expresión de otros marcadores importantes para la funcionalidad de estos linfocitos. Uno es CCR7, que actúa como receptor de las quimiocinas CCL-19 y CXCL21, y cuya expresión en humanos permite la distinción entre poblaciones de linfocitos T. Las $CCR7^-$ se movilizan hacia tejidos inflamados y despliegan una función efectora inmediata, por lo que expresan receptores para dirigirse a tejidos periféricos como CD103 (una integrina codificada por el gen *ITGAE*) y el CLA (del inglés *Cutaneous Lymphocyte-Associated Antigen*, o antígeno asociado a linfocitos cutáneos), mientras que las $CCR7^+$ expresan moléculas asociadas con el *homing* hacia ganglios linfáticos, como $CCR7^+CD62L^+$, y que son muy eficientes para estimular las células dendríticas y pueden dar lugar a linfocitos $CCR7^-$ ante un segundo estímulo. Los linfocitos T de memoria que expresan CCR7 se denominan de memoria central (T_{cm}) y las $CCR7^-$ son llamadas de memoria efectora o (T_{eff}). Por ello, los que se localizan en las mucosas y tejidos no linfoides corresponden a T_{eff}, mientras que los que se establecen en los órganos linfoides corresponden a T_{cm}. Estos últimos, aunque al parecer utilizan rutas similares de migración hacia los ganglios linfáticos que las utilizadas por los linfocitos *T naïve*, se diferencian, además de la velocidad de respuesta, por la expresión de receptores a quimiocinas, como CCR4, e interacciones más eficientes con las células dendríticas. Otra diferencia de los linfocitos T de memoria es que, al parecer, los T_{eff} pueden almacenar CD40L prefabricado y secretar IL-4, IL-5 e IFNγ con más eficiencia que las T_{cm}, que producen sobre todo IL-2.

Recientemente, la expresión de marcadores adicionales de superficie (incluido el receptor de muerte CD95, también llamado FAS, CD27 y CD122 o IL-2R) fue incluida para identificar diferentes subtipos de linfocitos T de memoria.

La frecuencia estimada de linfocitos T de memoria en los tejidos humanos es de 2×10^{10} en la piel, 1×10^{10} en los pulmones, 3×10^{10} en los intestinos, 20×10^{10} en los tejidos linfoides incluidos (entre éstos el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea), mientras que en la sangre periférica es sólo de $5–10 \times 10^9$.

La diferenciación desde linfocitos T *naïve* por mecanismos antigenodependientes varía entre las poblaciones de linfocitos Th $CD4^+$ y Tc $CD8^+$. Se sabe que en los linfocitos Tc $CD8^+$ un solo encuentro con su antígeno correspondiente basta para inducir la diferenciación, lo cual al parecer es distinto en el caso de los linfocitos Th $CD4^+$, que además requieren de los órganos linfoides secundarios para generar Th $CD4^+$ de memoria estables. Se piensa que, una vez que se generan los linfocitos de memoria, éstos persisten al alargar su tiempo de vida y mantener una tasa de proliferación homeostática que permite su mantenimiento. En apariencia, el mantenimiento de los linfocitos T de memoria, al menos en ratón, no requiere la presentación del antígeno en el contexto molecular del MHC, aunque sí se requieren citocinas como la IL-7 en el caso de los linfocitos Th $CD4^+$, así como IL-7 e IL-15 para los linfocitos Tc $CD8^+$. De hecho, se propone que, entre otros mecanismos, la utilización diferencial de IL-15 puede explicar por qué los linfocitos Tc $CD8^+$ de memoria se mantienen por largos periodos, mientras que los linfocitos Th $CD4^+$ declinan. Algunos proponen que una vez que se producen linfocitos Tc $CD8^+$ de memoria o células plasmáticas, se necesita una menor cantidad de linfocitos Th $CD4^+$ para reactivar la respuesta inmunológica, lo que puede explicar el desbalance entre las poblaciones de linfocitos Th $CD4^+$ y Tc $CD8^+$.

Los linfocitos T de memoria son indispensables en el área de vacunas, ya que su inducción permite que existan mejores respuestas ante el reconocimiento antigénico secundario. Por otro lado, constituyen todo un reto en el área de trasplantes y autoinmunidad, ya que al tener requerimientos tan bajos de antígeno para reactivarse, son poco tolerables a los antígenos provenientes del tejido trasplantado o autoantígenos.

booksmedicos.org

Resumen

Los linfocitos T, además de ser indispensables para la respuesta inmune adaptativa, también están involucrados en algunas respuestas innatas. Estas células se caracterizan por expresar sobre su superficie al receptor de células T o TCR, integrado por cadenas αβ o γδ acopladas al complejo CD3. Lo anterior da lugar a dos tipos principales de linfocitos, los αβ (correspondientes a 95% de los linfocitos T) y los γδ (correspondientes a 5% restante). La diversidad del repertorio del TCR αβ depende de la combinación azarosa de cada una de sus cadenas (α y β) que, a su vez, son muy variables por la adición de nucleótidos no presentes en la línea germinal y por la recombinación de los segmentos génicos (V), (D) y (J), los cuales dependen de *RAG-1* o *RAG-2* durante la linfopoyesis temprana. Estos linfocitos T αβ se clasifican en $CD4^+$ o T cooperadores (Th) y en $CD8^+$ o linfocitos citotóxicos (Tc). Los Th se subclasifican por los perfiles de citocinas que producen, e incluyen los Th1, Th2, Th17, T foliculares (Tfh) y los Treg. Los linfocitos Tc se clasifican en tipo I, que secretan IFN-γ y TNF-α (proinflamatorios), y tipo II, los cuales secretan IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (antiinflamatorios).

La activación clásica del TCR es por la presentación del antígeno en el contexto de moléculas MHC I o II expresadas en la superficie de las células presentadoras de antígeno o APC; este proceso suele darse en los órganos linfoides secundarios (o incluso terciarios). El reconocimiento del antígeno por TCR, junto con la participación de moléculas coestimuladoras (como CD28 y CTLA-4 [para Th] o CD95 [para Tc]), conlleva la activación de vías de señalización, entre éstas las dependientes de Ca^{++}, de Ras/MAPK y de NFκB. Lo anterior deriva en la producción de diferentes citocinas por los Th o en la liberación de perforina y granzima para la actividad citotóxica de los Tc. Cabe tener presente el pequeño subgrupo de linfocitos T, los NKT, que expresan CD16, CD56 y NK1.1, así como un receptor TCR αβ semiinvariante que reacciona con antígenos de naturaleza glicolipídica presentados por la molécula CD1d por parte de las APC. Los linfocitos NKT pueden modular la respuesta inmunológica mediante su capacidad para expresar citocinas de tipo Th1 o Th2.

La disfuncionalidad de los linfocitos Th, Tc y NKT se asocia con múltiples patologías, entre otras el síndrome de Omenn, inmunodeficiencias hereditarias y adquiridas, sepsis y cáncer.

Lecturas sugeridas

Chang JT, Wherry EJ, Goldrath AW. Molecular regulation of effector and memory T cell differentiation. *Nature Immunology*. 2014;15(12):1104-15.

Cosmi L, Maggi L, Santarlasci V, Liotta F, Annunziato F. *Cytometry A*. 2014;85(1):36-42.

Kortum RL, Rouquette-Jazdanian AK, Samelson LE. Ras and extracellular signal-regulated kinase signaling in thymocytes and T cells. *Trends in Immunology*. 2013;34(6):259-268.

Schietinger A, Greenberg PD. Tolerance and exhaustion: defining mechanisms of T cell dysfunction. *Trends Immunol*. 2014;35(2):51-60.

Vahedi G, Kanno Y, Sartorelli V, O'Shea JJ. Transcription factors and CD4 T cells seeking identity: masters, minions, setters and spikers. *Immunology*. 2013;139(3):294-298.

booksmedicos.org

Capítulo 14

Linfocitos B

Jesús Martínez Barnetche

Introducción

Contenido del capítulo

Compromiso al linaje de linfocitos B
Generación de un repertorio diverso de receptores de antígeno de linfocitos B
Expresión del BCR y la selección negativa
Generación de diversidad en linfocitos y mecanismos celulares de reparación del daño al DNA
Maduración a linfocito B *naïve*
Subpoblaciones de linfocitos B maduros
Características generales de la respuesta humoral
Memoria inmunológica en los linfocitos B
Señalización y activación de linfocitos B
Tolerancia inmunológica y autoinmunidad mediada por linfocitos B
Lecturas sugeridas

Los linfocitos B tienen una participación relevante en la respuesta inmunológica adaptativa. Son las células responsables de la secreción de anticuerpos o inmunoglobulinas capaces de reconocer un vasto repertorio de antígenos y, en consecuencia, de desempeñar diferentes funciones efectoras al utilizar diversos IGHC (del inglés *Immunoglobulin Heavy Constant Genes*, o segmentos genéticos que codifican para la región constante). Las clases de inmunoglobulinas conocidas son IgM, IgG, IgA e IgE. Las funciones efectoras de los anticuerpos resultantes de su interacción con el antígeno y la cooperación con otros elementos del sistema inmunológico son: 1) la neutralización de patógenos y toxinas mediante bloqueo estérico; 2) la activación del sistema de complemento por la vía clásica; 3) la opsonización y fagocitosis, y 4) citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células NK.

Además, los linfocitos B juegan un papel fundamental como células presentadoras de antígeno a los linfocitos Th CD4$^+$ y desempeñan funciones inmunorreguladoras. Por ello, su adecuada función es fundamental para el desarrollo de la respuesta inmunológica protectora, lo que incluye la protección inducida por la mayoría de las vacunas que se usan en la actualidad. Las alteraciones en la función de los linfocitos B se manifiestan en la práctica clínica por lo regular como neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas), inmunodeficiencias primarias con deficiencia total o parcial de anticuerpos, o enfermedades autoinmunes caracterizadas por la producción de autoanticuerpos patogénicos (lupus eritematoso sistémico [LES] y artritis reumatoide).

Al igual que los linfocitos T, los linfocitos B como población celular tienen una enorme capacidad de reconocer una vasta gama de determinantes estructurales (determinantes antigénicos o epítopos) en virtud de la expresión de receptores de antígeno distribuidos de modo clonal. En el caso de los linfocitos B, el receptor del antígeno es un anticuerpo de clase IgM anclado a la superficie celular, acoplado con un sistema de transducción de señales denominado BCR (receptor de linfocito B). Cada linfocito B es único porque su BCR tiene una secuencia única en la región aminoterminal, también llamada región variable (V), y, por lo tanto, tiene especificidad por un único determinante antigénico.

booksmedicos.org

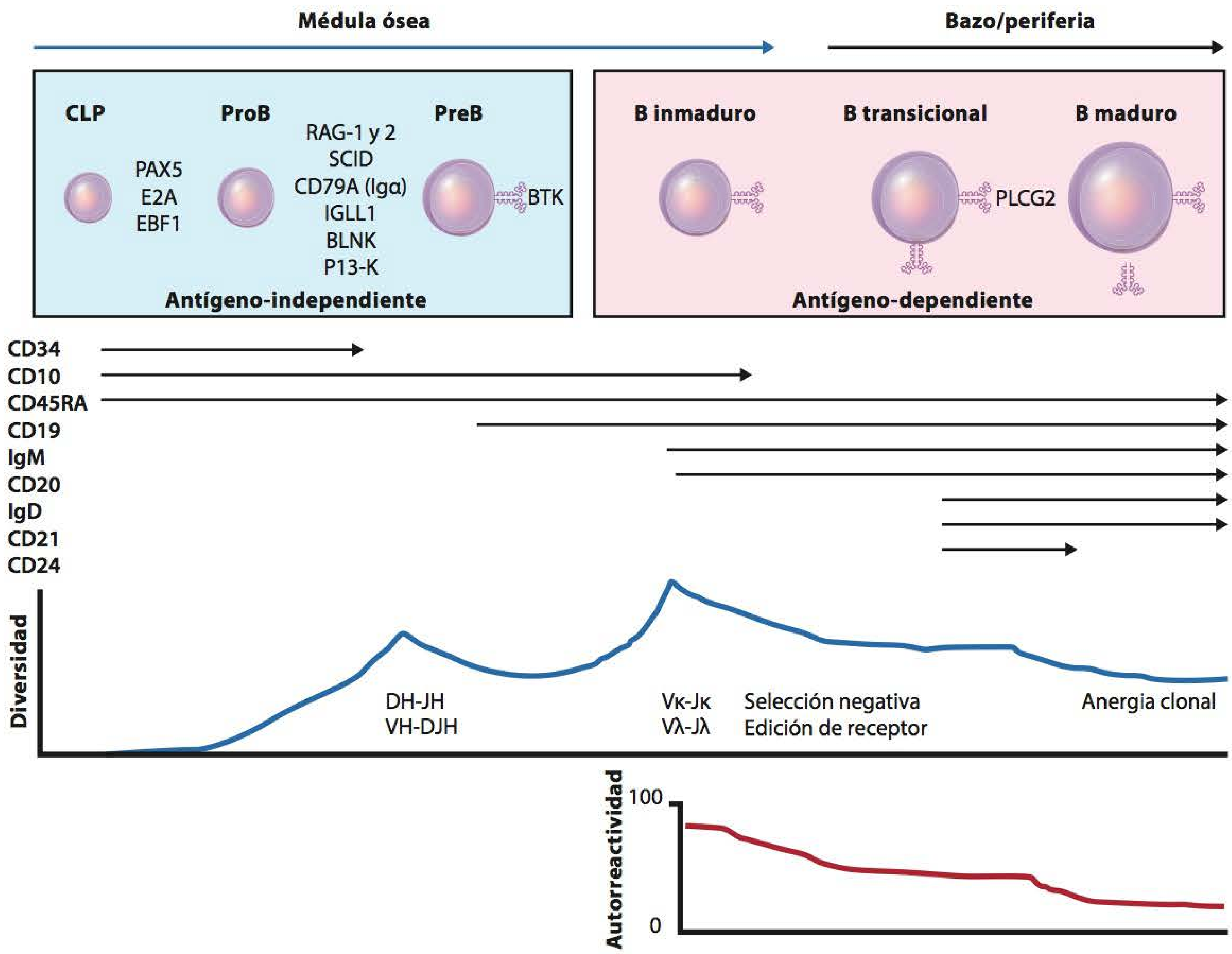


Figura 14-1. Desarrollo de linfocitos B

Cada día se producen millones de linfocitos B maduros, los cuales atraviesan por etapas de maduración identificables mediante la expresión de marcadores de superficie distintivos. Las etapas más tempranas ocurren en la médula ósea a partir de un precursor linfoide común (CLP). Una vez adquirido el compromiso al linaje linfoide B (linfocito proB), se inicia la recombinación VDJ en el *locus* de cadena pesada; esto genera diversidad clonal del repertorio (panel medio, línea azul). La expresión del preBCR en la superficie por recombinación exitosa de la cadena pesada (VH) induce la recombinación del *locus* de la cadena ligera (kappa o lambda). Una vez recombinada la cadena ligera, se expresa en la superficie el BCR (linfocito B inmaduro), lo cual permite el reconocimiento de antígenos, el inicio de la fase de maduración antígeno dependiente y, por lo tanto, el potencial de autorreactividad en el repertorio (panel inferior, línea roja). El reconocimiento antigénico en esta etapa (por ejemplo, el reconocimiento de autoantígenos) induce selección negativa, con la concomitante disminución de la diversidad clonal total (línea azul) y de la proporción de clonas autorreactivas en el repertorio (línea roja).

Compromiso al linaje de linfocitos B

Los linfocitos B derivan de un CLP (del inglés *Common Lymphoid Progenitor*, o precursor linfoide común), el cual, a su vez, deriva de células hematopoyéticas pluripotenciales. El CLP tiene potencial restringido de generar precursores comprometidos al linaje de linfocitos B, T y células NK. La mayor parte del conocimiento sobre los eventos moleculares y celulares involucrados en la diferenciación del linaje linfoide B derivan de estudios en ratón, por la similitud a la linfopoyesis B humana. Sin embargo, la nomenclatura puede ser confusa y hay diferencias importantes (Figura 14-1).

Los precursores de linfocitos B más tempranos se identifican en el hígado fetal y en la médula ósea después del nacimiento. La producción de nuevos linfocitos B no cesa a lo largo de la vida, aunque tiende a disminuir de intensidad a edad avanzada. Los MPP (del inglés *Multipotential Progenitors*, o precursores hematopoyéticos multipotenciales) en el humano se definen por el fenotipo de superficie $CD34^+CD38^-$ y la ausencia de marcadores de linaje diferenciado (lin^-). La restricción del potencial genera precursores denominados MLP (del inglés *Multi-Lymphoid Progenitors*, o progenitores multilinfoides) $CD34^+$CD38-lin-$CD45RA^+CD10^+$ con potencial de generar linfocitos B, linfocitos T, células NK y células dendríticas. Existe una rara inmunodeficiencia caracterizada por déficit de linfocitos B, linfocitos T,

booksmedicos.org

células NK, células dendríticas y monocitos. Se denomina inmunodeficiencia DCML o MonoMaC y la causan mutaciones esporádicas en el gen del factor de transcripción GATA-2, al implicarlo en la determinación del MLP.

Asimismo, la siguiente etapa de maduración es el CLP el cual se caracteriza por el fenotipo $CD34^+CD38^+CD45RA^+CD10^+lin^-$. En el ratón, el CLP se define por la expresión de los marcadores $c\text{-}Kit^+$ $Sca1^+$ $IL\text{-}7Ra^+$ $Flt3^+$ $CD34^+$ y, en particular, el receptor de IL-7 (IL-7R). Una diferencia importante entre la linfopoyesis humana y la murina es que la última depende de la IL-7 producida por células del estroma para la maduración subsecuente de linfocitos T y B, mientras que la linfopoyesis B humana no depende de IL-7. En contraste con ratones deficientes de IL-7 o IL-7R, los humanos deficientes de la cadena γ común (IL2RG) de los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 presentan inmunodeficiencia grave combinada ligada al X (XSCID) con deficiencia de linfocitos T y células NK, pero con linfopoyesis B normal. Se desconoce cuál citocina cumple la función de la IL-7 en humanos; sin embargo, al igual que en el ratón, las etapas tempranas de maduración de linfocitos B humanos son dependientes del contacto con las células del estroma medular.

La restricción del potencial al linaje linfoide depende de los factores transcripcionales IKAROS (IKZF1), E2A (TCF3), EBF1 y PAX5, cuya actividad jerárquica determina el compromiso final al linaje linfoide B como linfocitos proB $CD34^+$ $CD38^+$ $CD45RA^+$ $CD22^+$ $CD10^+$ $CD19^-$. La función de E2A, IKZF1, EBF1 y PAX5 como reguladores maestros de la diferenciación al linaje linfoide B ha quedado claramente demostrada mediante la mutagénesis dirigida en el ratón, en la alta frecuencia de mutaciones somáticas en E2A, EBF1 y IKZF1 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (ALL) y en mutaciones espontáneas del gen *PAX5* en individuos con alta susceptibilidad al desarrollo de ALL. Además, el *Pax5* reprime la transcripción de genes asociados con otros linajes de origen linfohematopoyético.

Generación de un repertorio diverso de receptores de antígeno de linfocitos B

Se estima que cada día se producen en la médula ósea decenas de millones de linfocitos B, cada uno con un BCR diferente y, por lo tanto, con una especificidad antigénica también diferente. Se calcula que la diversidad potencial del repertorio de linfocitos B es de 1×10^{11}, cantidad que excede en gran número el total de linfocitos B en el organismo ($\sim 1 \times 10^9$). ¿Cómo codificar en el genoma los genes para una cantidad tan vasta de BCR? La solución al enigma fue descubierta por S. Tonegawa en la década de 1970, como un complejo mecanismo de recombinación genética denominado recombinación somática o V(D)J: la línea germinal del genoma codifica para un número limitado de segmentos llamados V (del inglés *Variable*), D (del inglés *Diversity*) y J (del inglés *Joining*). El número de segmentos V, D y J varía para cada especie y para cada *locus* (cadena pesada o IgH, cadena ligera kappa, Igκ, o cadena ligera lambda, Igλ) (Tabla 14-1). Durante su maduración, cada linfocito recombina un segmento V, D y J (para IgH) o VJ (para IgL) de los disponibles, para conformar un solo exón que codificará para la región variable (V_H o V_L) del BCR. Si se asume que el proceso de recombinación es aleatorio y dada la disponibilidad de múltiples elementos V, D y J, la diversidad combinatoria posible es muy alta. La diversidad potencial que se logra mediante la recombinación de segmentos V(D)J se conoce como diversidad combinatoria. La recombinación V(D)J es un mecanismo único en los vertebrados y, en esencia, es el mismo que utilizan los linfocitos proT en el timo para generar diversidad de TCR.

Una vez comprometidos al linaje linfoide B, los linfocitos proB inician la recombinación V(D)J en el *locus* de IGH. La actividad de los factores de transcripción E2A, EBF y Pax5, entre otros, determina la activación de un alelo del *locus* de IGH y la expresión de componentes del futuro BCR, así como de la maquinaria de recombinación somática, en particular los genes de las recombinasas *Rag1* y *Rag2*. Éstas inician la recombinación secuencial de segmentos D_H-J_H, y V_H-DJ_H. La enzima desoxinucleotidil-transferasa terminal (TdT) se expresa en dicha etapa en la médula ósea, pero no en el hígado fetal, y participa en la adición de nucleótidos en los extremos libres de los segmentos V_H, D_H y J_H; esto multiplica la diversidad combinatoria. Una vez recombinado el exón de la región VH se transcribe la IgH de clase μ (VDJCμ), la cual se puede detectar en el citoplasma; en tal etapa se les conoce como linfocitos preB-I y, además, se caracteriza por la expresión de superficie del correceptor y marcador genérico de linfocitos B, CD19. En humanos, las mutaciones asociadas con defectos funcionales de *Rag1* y *Rag2* causan el síndrome de Omenn, que se caracteriza por la ausencia de linfocitos B y T, fenotipo parecido a la SCID (del inglés *Severe Combined Immunodeficiency,* o inmunodeficiencia combinada grave) (véase Figura 14-1).

booksmedicos.org

Tabla 14-1. Número de segmentos V(D)J del BCR y alelos codificados en la línea germinal humana*

	IGH (14q32.33)		IGL (22q11.2)		IGK (2p11.2)	
	Genes	Alelos	Genes	Alelos	Genes	Alelos
Segmento V (*variable*)	55 (IGHV)	255	34 (IGLV)	72	41 (IGKV)	66
Segmento D (*diversity*)	23 (IGHD)	30	0	0	0	0
Segmento J (*joining*)	6 (IGHJ)	13	7 (IGLJ)	10	5 (IGKJ)	9
Diversidad combinatoria	7 590		238		205	

* Basado en http://www.imgt.org/ mayo, 2015.

El ensamblaje y la traducción correcta de VDJCμ le permite su asociación con una proteína denominada SLC (del inglés *Surrogate-Light-Chain*, o cadena ligera subrogada), la cual es codificada por los genes *VPREB1* e *IGLL1* (λ5/14.1). Esta proteína se parece a una cadena ligera Igλ, pero no se genera mediante recombinación V(D)J y, por lo tanto, no es variable. El complejo VDJCμ-SLC se denomina receptor preB o preBCR y es transportado a la superficie celular en la etapa de linfocito preB-II CD19$^+$ CD10$^+$, el cual pierde la expresión de CD34. El preBCR se asocia con las Igα e Igβ, mismas que contienen dominios intracitoplásmáticos ITAM (inmunorreceptor con motivo de activación basado en tirosinas). Dichas cadenas son homólogas al CD3 en linfocitos T y mediante éstos señalizan constitutivamente; es decir, no requieren de algún ligando endógeno o de antígeno. La señalización constitutiva mediada por el preBCR previene la recombinación del otro alelo de IgH y la apoptosis del linfocito preB-II, e induce varias rondas de proliferación de linfocitos preB-II, o sea que los linfocitos preB-II que logran expresar un preBCR son sujetos a una selección positiva.

No obstante, dado que el proceso de recombinación VDJ está sujeto a errores, sobre todo en desplazamientos del marco de lectura, muchos de los linfocitos preB-I no generan cadenas VDJCμ funcionales, lo cual impide la asociación con la SLC y la consecuente conformación del preBCR. Tales linfocitos no son seleccionados positivamente y mueren por apoptosis, a menos que puedan recombinar con éxito el otro alelo de IGH.

La selección positiva durante la etapa preB tiene implicaciones funcionales importantes, ya que representa un sistema de control de calidad que asegura que sólo aquellos linfocitos con rearreglos funcionales de cadena pesada puedan continuar el proceso de maduración, lo que contribuye a garantizar que cada linfocito exprese una IgH única derivada de una recombinación monoalélica. Dicho fenómeno se denomina *exclusión alélica* y representa una señal positiva para la activación y recombinación del *locus* de cadena ligera. La importancia de la señalización del preBCR ha sido demostrada en forma clara en ratones deficientes de SLC o Igβ, en quienes no se detectan linfocitos B posteriores a la etapa de maduración proB. Más aún, en humanos, las mutaciones en el gen *BTK* que codifica para la cinasa de tirosina de Bruton, esencial para la señalización del preBCR y BCR, se asocia con una deficiencia profunda de linfocitos B maduros y con la consecuente agamaglobulinemia ligada al cromosoma X. De modo similar, las mutaciones en el gen *IGLL1* (λ5/14.1) que codifica para la SLC y del gen *CD79A* que codifica para Igα son causa de una deficiencia profunda de linfocitos B y una agamaglobulinemia autosómica en humanos (véase Figura 14-1).

La señalización del preBCR en linfocitos preB-II induce de nuevo la expresión de *Rag1* y *Rag2*, así como la activación del *locus IGK*; esto permite la recombinación V-J de la cadena ligera κ. A diferencia de la etapa proB, en la etapa preB-II no hay expresión de TdT, lo que, aunado a la ausencia de un segmento D, explica que la diversidad en IgL es mucho menor que en IgH. Aquellos linfocitos preB-II que no rearreglan de manera productiva ambos alelos de IGK pueden iniciar rearreglos V-J en el *locus* de IGL. El resultado de la generación de rearreglo productivo de IGL es que se permite el ensamblaje de un receptor de antígeno, o BCR propiamente, el cual se expresa como IgM.

Expresión del BCR y la selección negativa

La expresión de IgM en la superficie define la etapa de linfocito B inmaduro, y sólo hasta ese momento el linfocito tiene la capacidad de reconocimiento antigénico. Los linfocitos B inmaduros son CD34$^-$ CD19$^+$ IgM$^+$ IgD$^-$ CD10$^+$ y CD20$^+$. De acuerdo con la intensidad del estímulo, la señalización por medio del BCR

booksmedicos.org

induce anergia clonal o deleción clonal. La anergia clonal es un estado de no respuesta a la estimulación antigénica inducida por la interacción con autoantígenos solubles monoméricos con poca capacidad de entrecruzamiento del BCR. La deleción clonal es la eliminación de la clona autoespecífica mediante apoptosis, y está inducida por la interacción con autoantígenos multiméricos o anclados a membranas celulares que producen un mayor entrecruzamiento del BCR, una señalización más intensa y, por ello, deleción clonal. En consecuencia, la etapa de linfocito B inmaduro es el primer punto de selección negativa de linfocitos B con potencial autorreactivo.

Existe una vía alternativa que pueden seguir los linfocitos B inmaduros en caso de interactuar con ligandos propios; ésta consiste en reiniciar los rearreglos del *locus IGK* o *IGL* con la finalidad de sustituir la cadena ligera previa por otra cuya asociación con IgH no confiera autoespecificidad. Dicho fenómeno se llama *edición de receptor*, y se considera un mecanismo común para evitar la formación de linfocitos B autorreactivos (véase Figura 14-1).

Generación de diversidad en linfocitos y mecanismos celulares de reparación del daño al DNA

El DNA celular sufre daño constante como resultado de los mismos procesos celulares y la interacción con el medio ambiente. El daño al DNA puede asociarse con inestabilidad cromosómica, falla celular o neoplasias. Para contrarrestar un desenlace fatal, las células cuentan con un complejo sistema de reparación del daño al DNA, que tiene como finalidad 1) identificar el daño; 2) inducir apoptosis; o 3) reparar el daño.

La recombinación V(D)J implica la ruptura de la doble cadena del DNA; por lo tanto, además de las recombinasas Rag1 y Rag2 y de la TdT, depende de un complejo sistema de reparación de daño al DNA que permite que el linfocito recombine de modo adecuado los segmentos V(D)J requeridos para la expresión de un BCR funcional. En particular, la recombinación V(D)J depende del mecanismo de NHEJ (del inglés *Non-Homologous End Joining*, o unión de extremos no homólogos) para religar los extremos libres de los segmentos V, D y J. El sistema NHEJ se compone de múltiples enzimas conservadas desde levaduras, entre las cuales se encuentra una cinasa de serina-treonina dependiente de DNA (DNA-PKcs), XRCC5 (Ku80) y XRCC6 (Ku70). El complejo multienzimático de NHEJ actúa coordinadamente en respuesta al corte de la cadena doble de DNA efectuado por Rag1 y Rag2, y permite unir los extremos libres del DNA. Los defectos en la DNA-PKcs en ratón causan el fenotipo SCID, caracterizado por una virtual ausencia de linfocitos B y T. Otros síndromes similares en humanos se asocian con deficiencias del sistema de NHEJ.

La ruptura de DNA de doble cadena mediada por las recombinasas Rag1 y Rag2, lo mismo que la participación de TdT y de los sistemas de reparación del daño al DNA, son fundamentales para multiplicar la diversidad estructural de la región que codifica el CDR3 de las inmunoglobulinas (*diversidad combinatoria*) al hacer que las uniones entre segmentos DH-JH y VH-DJH (y sus contrapartes en la cadena ligera) sean reparadas de manera única en cada linfocito B, lo cual se denomina *diversidad de unión*.

Maduración a linfocito B *naïve*

A la fase de linfocito B inmaduro le sigue una etapa denominada linfocito B transicional, caracterizada por la migración de la médula ósea a los órganos linfoides secundarios, en particular al bazo. La migración final es hacia el interior del folículo linfoide, una zona rica en linfocitos B *naïve* o foliculares, y está promovida por la quimiocina CXCL13 (SLC) secretada por las células dendríticas foliculares, la cual interactúa con CXCR5 y con el linfocito B transicional. Con base en su fenotipo de superficie, los linfocitos B transicionales son $CD10^{-}$ $CD19^{+}$ IgM^{++} IgD^{++}, $CD20^{++}$, $CD21^{+}$ $CD24^{+}$ y $CD38^{+}$. Desde el punto de vista funcional, una alta proporción de los linfocitos B transicionales son autorreactivos y están sujetos a la inducción de anergia clonal y edición de receptor, por lo cual esta etapa es similar a la del linfocito B inmaduro. Esta última etapa es promovida por una citocina de la familia del TNF denominada BAFF/BLyS, la cual ejerce efectos tróficos en los linfocitos B en transición al folículo. Los anticuerpos monoclonales α-BAFF/BLyS se utilizan en la actualidad en la clínica para el tratamiento de LES.

Al quedar anérgicos, muchos linfocitos B transicionales autorreactivos son menos capaces de ingresar al folículo, de manera que sólo una pequeña fracción de éstos llega al folículo; su eventual llegada implica la maduración final del linfocito. En dicha etapa se le llama linfocito B *naïve* o folicular y se caracteriza por la expresión de $CD19^{+}$ IgM^{+} IgD^{++}, $CD20^{+++}$ y $CD21^{+}$. Los linfocitos B foliculares tienen

booksmedicos.org

la capacidad de recircular entre los órganos linfoides secundarios hasta ser activados por el antígeno y la cooperación de linfocitos Th CD4+. Por consiguiente, son los responsables de la mayoría de las respuestas contra antígenos proteínicos.

Subpoblaciones de linfocitos B maduros

En el ratón, además de los linfocitos B foliculares o B2 (Bfo), existen al menos dos supboblaciones de linfocitos B funcionalmente maduros: los linfocitos B1 y los linfocitos de zona marginal (ZM) (Bzm). Ambas subpoblaciones producen anticuerpos IgM sin la sensibilización antigénica y en forma T-independiente, por lo cual se les considera una primera línea de defensa que funciona en la interfase entre la inmunidad innata y la adaptativa. Los linfocitos B1 se encuentran en las cavidades peritoneal y pleural, y no derivan de los precursores hematopoyéticos pluripotenciales de la médula ósea, sino de un precursor de hígado fetal y se mantienen mediante autorrenovación. En cuanto al fenotipo se caracterizan por la expresión de IgM, pero no IgD, y la expresión de CD5 o de CD11. La existencia de una población homóloga a los linfocitos B1 en humanos es aún controversial.

Por su parte, los linfocitos Bzm se encuentran en la zona marginal del bazo, pero también en el seno marginal de los ganglios linfáticos y el domo subepitelial de las placas de Peyer. Dado que la zona marginal representa la interfase entre la pulpa blanca y la pulpa roja, los linfocitos Bzm en el bazo pueden reconocer patógenos que ingresan por vía hemática. Los linfocitos Bzm producen altos niveles de IgM en contra de antígenos no proteínicos, como las cápsulas polisacarídicas bacterianas, pero también pueden producir respuestas contra antígenos proteínicos en forma T dependiente. En los humanos, los linfocitos Bzm se originan a partir de linfocitos T transicionales y se caracterizan fenotípicamente por ser IgM^{+++} IgD^{+} $CD1c^{+}$ $CD21^{+++}$ $CD23^{-}$ $CD27^{+}$.

Características generales de la respuesta humoral

Por razones históricas, la respuesta inmunológica adaptativa humoral se refiere a la respuesta de anticuerpos en suero y, por lo tanto, en el compartimiento intravascular, mediada en especial por los anticuerpos IgM e IgG. La transferencia de suero de animales inmunizados a animales no inmunizados provee de inmunidad pasiva, la cual es el principio de la inmunoterapia. Sin embargo, se sabe que la respuesta humoral también se manifiesta de forma importante en las mucosas y está mediada sobre todo por la IgA.

La respuesta adaptativa humoral es la manifestación de la selección clonal de linfocitos B. Los linfocitos B no requieren del procesamiento antigénico para reconocer el antígeno. También tienen la peculiaridad de secretar su receptor de antígeno en respuesta a la activación, mediante *splicing* alternativo del exón que codifica para la región transmembranal de la región C. De esta forma, los anticuerpos identificados en el suero y demás fluidos corporales son copias solubles del receptor de antígeno.

En términos generales, un determinado antígeno con capacidad de entrecruzar el BCR en un linfocito B particular induce un proceso de activación caracterizado por el inicio de un programa de proliferación celular y diferenciación a célula efectora, la cual puede ser una célula plasmática o un linfocito B de memoria. Además del reconocimiento antigénico, la diferenciación a célula efectora depende de señales bioquímicas adicionales, denominadas señales coestimuladoras, que pueden provenir de la activación del sistema inmunológico innato, o bien de los linfocitos Th CD4+. La señalización mediante el BCR en ausencia de señales coestimuladoras resulta en anergia clonal; esto representa un importante mecanismo de tolerancia en la periferia.

Respuestas primaria y secundaria

La esencia de la respuesta inmunológica adaptativa radica en sus diferencias cuantitativas y cualitativas ante el encuentro inicial contra un patógeno en contraste con los encuentros subsecuentes. En el caso de la respuesta primaria de linfocitos B, el anticuerpo antígeno específico predominante es de clase IgM, la cual suele llegar a un máximo alrededor de la primera semana posinmunización, aunque después de ese tiempo es posible encontrar títulos bajos de IgG antígeno específica. La IgM de la respuesta primaria por lo regular es de baja afinidad; sin embargo, en virtud de su carácter pentamérico, es de alta avidez por el antígeno.

La exposición repetida al mismo antígeno de una respuesta primaria induce cambios relevantes en la respuesta de anticuerpos, y el tiempo en el que se llega al título máximo suele ser más breve.

booksmedicos.org

La *recombinación de cambio de clase* influye en forma significativa en que la clase predominante no sea la IgM, sino la IgG, IgA o IgE; esto permite diferentes funciones efectoras y localizaciones anatómicas. No obstante, la característica más distintiva de la respuesta secundaria de anticuerpos es la *maduración de afinidad*, que se refiere a un incremento en la afinidad de los anticuerpos seleccionados en forma clonal mediante repetidos encuentros con un mismo antígeno.

Respuestas contra antígenos T independientes y T dependientes

Los ratones *desnudos* (nu/nu) se caracterizan por un defecto congénito en la formación de ciertos tejidos derivados del ectodermo. En consecuencia, carecen de folículos pilosos (por eso son desnudos), pero también tienen atrofia del timo por defectos en la formación del epitelio cortical. Al tener atrofia tímica, carecen de linfocitos T. Los ratones desnudos son incapaces de desarrollar una respuesta de anticuerpos contra antígenos proteínicos y tienen títulos bajos de anticuerpos diferentes a la IgM. No obstante, son capaces de desarrollar respuestas de anticuerpos sobre todo de clase IgM contra antígenos polisacarídicos, por ejemplo, las cápsulas de las bacterias grampositivas.

Los experimentos en ratones atímicos, ante la evidencia de que la respuesta de anticuerpos contra antígenos proteínicos en ratones inmunocompetentes está ligada al MHC, demuestran que la respuesta de anticuerpos es heterogénea y se pueden definir al menos dos clases. Una está dirigida contra antígenos proteínicos, depende de la cooperación de linfocitos Th $CD4^+$, y que sólo reconocen antígenos peptídicos asociados con las moléculas del MHC. La otra respuesta está dirigida contra antígenos no proteínicos y, por lo tanto, es independiente de linfocitos Th $CD4^+$.

Las respuestas T independientes y T dependientes difieren fundamentalmente en los niveles anatómico, funcional y estructural. A nivel anatómico, la respuesta T independiente ocurre como un rápido foco de expansión clonal (tres a cinco días) fuera de los folículos linfoides o extrafolicular, lo que constituye una primera línea de defensa. En la respuesta T independiente participan lo mismo linfocitos Bfo que Bzm. Por su parte, en la respuesta T dependiente intervienen sobre todo linfocitos B foliculares; es mucho más lenta, puesto que se da en el interior del folículo linfoide como un foco proliferativo prolongado (más de una semana), y de manera eventual genera un microambiente llamado *centro germinal*, en el cual interactúan los linfocitos B antígeno específicos proliferantes, los linfocitos Th $CD4^+$ foliculares (T_{FH}) y las células dendríticas foliculares (Figura 14-2).

Desde el punto de vista funcional, la diferencia más importante entre la respuesta T independiente y la T dependiente radica en que, como resultado de la formación de centros germinales, la segunda se asocia con el cambio de clase a IgG, IgA o IgE y de maduración de afinidad, pero, en especial, con el desarrollo de linfocitos B de memoria, los cuales tienen un papel central en la respuesta secundaria ante una eventual reexposición con el antígeno. La memoria inmunológica es la base biológica de la vacunación.

El factor determinante de las diferencias entre las respuestas T independientes y T dependientes es la naturaleza estructural del antígeno, en particular su valencia y arreglo tridimensional. Los polisacáridos capsulares se componen de unidades repetidas de diferentes carbohidratos. Por ello, se trata de antígenos polivalentes con alta capacidad de entrecruzar y, en consecuencia, de activar el receptor de linfocitos B mediante señales activadoras lo bastante intensas para inducir la activación. Además, los antígenos T independientes opsonizados con C3d proveniente de la activación del sistema del complemento proveen señales coestimuladoras a los linfocitos B mediante el reconocimiento vía CD21 (CR2) y la señalización a través de CD19. En conjunto, las señales derivadas del reconocimiento antigénico y las señales coestimuladoras derivadas de CD21/CD19 promueven la activación y la diferenciación celular sin necesidad de señales coestimuladoras derivadas del linfocito T.

Por su parte, los antígenos proteínicos suelen ser monovalentes, por lo que, a pesar de que hay un reconocimiento de alta afinidad por parte del BCR, la interacción es de baja avidez. Como resultado, en términos generales los antígenos proteínicos, en particular los solubles, tienen poca capacidad de entrecruzar el receptor de antígeno e inducir la señalización intracelular para activar al linfocito B. Para activarse, los linfocitos B que reconocen antígenos proteínicos requieren señales derivadas de los linfocitos T, las cuales suelen darse en el centro germinal. Sin embargo, es necesario hacer notar que en ciertas circunstancias en las que los antígenos proteínicos adoptan conformaciones complejas y repetitivas que aumentan la valencia antigénica, también pueden inducir respuestas T independientes. Por ejemplo, las cápsides virales, a pesar de su naturaleza proteínica, pueden inducir respuestas T independientes, debido al reconocimiento del arreglo tridimensional de

booksmedicos.org

múltiples capsómeros (multivalencia) y su capacidad de fijar complemento.

Desarrollo de la respuesta T dependiente y de linfocitos B de memoria

Las características más distintivas de la respuesta inmunológica secundaria humoral son el cambio de clase, la maduración de afinidad y el desarrollo de memoria inmunológica, que dependen en gran parte de la cooperación con linfocitos Th CD4+ antígeno específicos. Además, se requieren las células dendríticas foliculares. En conjunto, estas células interactúan para formar el centro germinal, en el cual se dará el cambio de clase, la maduración de afinidad y la diferenciación a célula plasmática y linfocitos B de memoria (véase Figura 14-2).

En los órganos linfoides secundarios, las células dendríticas presentan el antígeno a los linfocitos Th CD4+ *naïve*. El reconocimiento antigénico conlleva la activación del linfocito Th CD4+, la expresión de CD154 (CD40L) (entre otras moléculas), y su diferenciación hacia linfocito T_{FH}. Los linfocitos T_{FH} activados expresan CXCR5, lo cual les permite migrar rumbo al folículo linfoide rico en linfocitos B. La diferenciación de los linfocitos T_{FH} depende del regulador transcripcional Bcl6. Los ratones deficientes de Bcl6 no tienen respuestas T dependientes.

Por su parte, los linfocitos B foliculares reconocen el antígeno de manera directa, lo procesan y lo presentan en el contexto molecular del MHC II. El reconocimiento inicial promueve la migración del linfocito B activado a la interfase del folículo, lo que maximiza las posibilidades de encontrar linfocitos T_{FH} recién activados por el antígeno. La interacción T-B implica la presentación antigénica al linfocito T, así como la interacción de CD154 con el receptor CD40 en el linfocito B e IL-21, entre otras señales. En consecuencia, los linfocitos B activados inician un foco proliferativo extrafolicular que resulta en la rápida diferenciación a células plasmáticas, en especial secretoras de IgM.

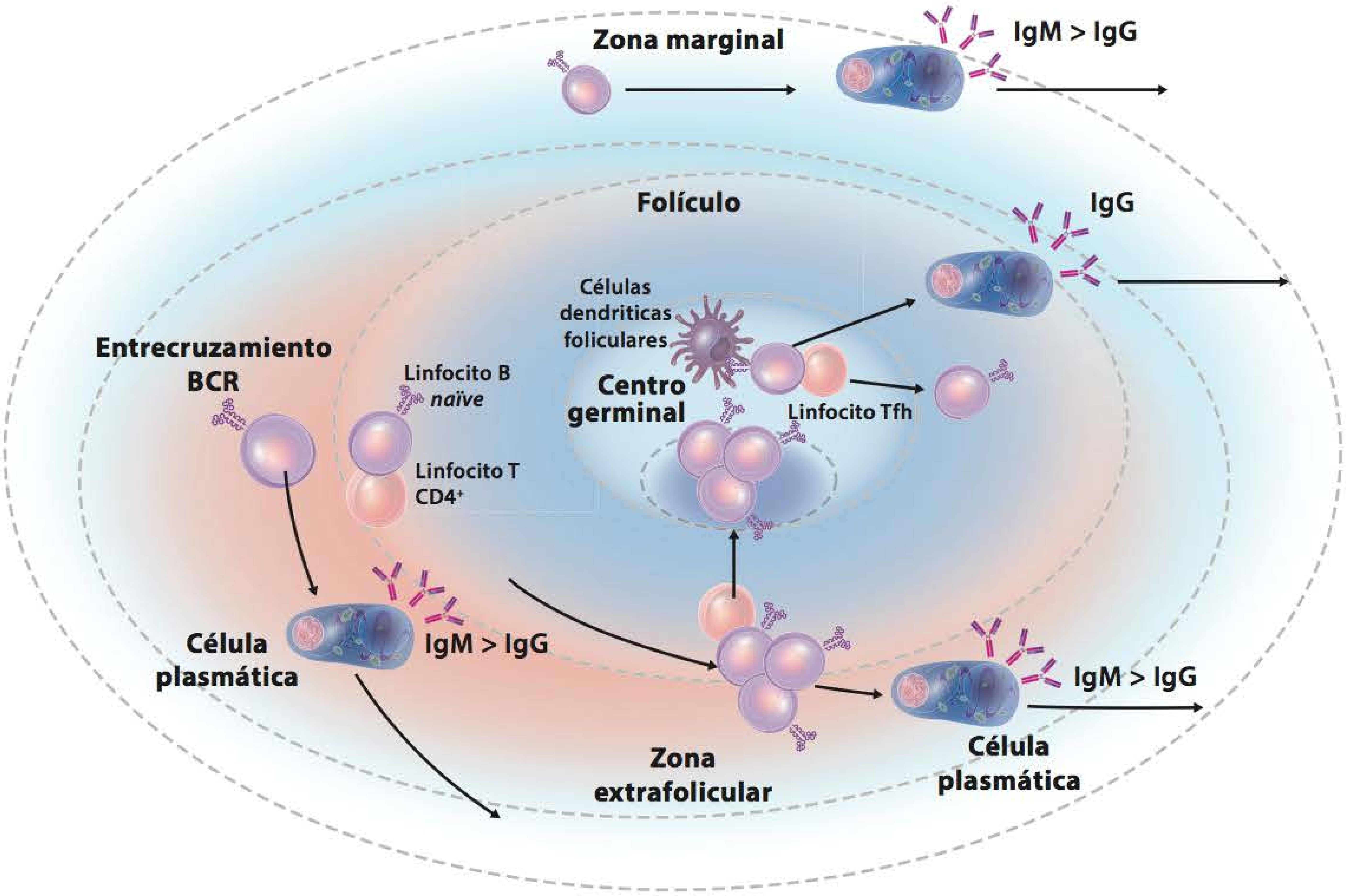


Figura 14-2. Compartimentalización de órganos linfoides secundarios en la respuesta inmune mediada por linfocitos B
Se representa una capa periférica de la zona marginal en el bazo, la zona extrafolicular (enriquecida en linfocitos T [capa linfoide periarteriolar en el bazo]) y el folículo linfoide, el cual está poblado principalmente por linfocitos Bfo y, en menor número, por células dendríticas foliculares. La interacción inicial con antígenos proteícos (respuesta T dependiente) se da entre linfocitos T y B en los márgenes del folículo primario, lo cual puede generar con rapidez focos de proliferación extrafolicular y diferenciación a células plasmáticas secretoras de IgM. Algunos linfocitos B activados regresan al folículo e inician una reacción de centro germinal en forma dependiente de las células dendríticas foliculares y los linfocitos Tfh. El resultado de dicha reacción del centro germinal es la maduración de afinidad mediante hipermutación somática, cambio de clase y diferenciación a células plasmáticas de larga vida y de linfocitos B de memoria. Las respuestas T independientes suelen darse fuera del folículo (extrafoliculares).

booksmedicos.org

Se desconocen las señales que determinan que algunos linfocitos B activados en la zona extrafolicular reingresen al folículo siguiendo un gradiente de CXCL13 secretado por las células dendríticas foliculares. En el folículo inicia una fase proliferativa intensa que lleva a la formación del centro germinal. Algunas estimaciones establecen que un centro germinal es fundado desde uno hasta 30 linfocitos B activados; al cabo de una semana éstos generan incrementos en el número de linfocitos B de tres a cuatro órdenes de magnitud.

Histológicamente, el centro germinal se divide en dos zonas: una zona oscura (ZO) que constituye el foco proliferativo, y una zona clara (ZC) en la que hay menos proliferación y en la que se encuentran las células dendríticas foliculares. La división entre la ZO y la ZC es más que anatómica, pues los linfocitos B proliferantes, también llamados centroblastos, inician el *cambio de clase* en la ZO. En este proceso de recombinación genética se pierden los genes que codifican para Cμ y Cδ, de tal forma que el exón que codifica para la región variable queda en proximidad con el nuevo gen C. Asimismo, en los centroblastos se da un proceso mecanísticamente asociado con la recombinación de cambio de clase, por el cual acumulan mutaciones en el gen que codifica para la región V de IgH e IgL. Este proceso se denomina *hipermutación somática*. Al cabo de varias rondas de proliferación, la progenie de los linfocitos fundadores genera diversidad estructural en el receptor de antígeno original. Se espera que algunas mutaciones no tengan impacto alguno en la afinidad del receptor (p. ej., mutaciones sinónimas). Sin embargo, otras mutaciones pueden incrementar o disminuir la afinidad por el antígeno selector (Tabla 14-2).

Como se mencionó antes, uno de los resultados finales de la respuesta T dependiente es la maduración de afinidad. Ésta ocurre en el centro germinal. Se trata de un proceso de selección darwiniana, en el que clonas de linfocitos B antígeno específicas preseleccionadas en la zona extrafolicular, y diversificadas en forma estructural mediante hipermutación somática en la ZO, son seleccionadas con base en la afinidad de su receptor de antígeno.

Las células dendríticas foliculares son células de origen no hematopoyético y difieren de modo considerable de las células dendríticas de origen hematopoyético, cuya función principal es la de capturar antígenos en la periferia y activar linfocitos T. Por su parte, las células dendríticas foliculares son un componente sésil del estroma de los órganos linfoides secundarios, en particular de los folículos linfoides ricos en linfocitos B. Son esenciales para la compartamentalización anatomofuncional de órganos linfoides secundarios, ya que secretan CXCL13, la cual organiza el folículo. También desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de los centros germinales; sus abundantes ramificaciones dendríticas y la expresión de los receptores FcR y de complemento CR1, CR2 y CR3 permiten desplegar al espacio extracelular complejos inmunes y opsonizados por complemento. Las células dendríticas foliculares representan un andamiaje o malla reticular antigénica en la ZC, mediante la cual los linfocitos B hipermutados provenientes de la ZO pueden interactuar con el antígeno. En esta fase, los linfocitos son en especial susceptibles a apoptosis, por lo cual sólo las señales intensas derivadas de las interacciones de alta afinidad con el antígeno son capaces de rescatarlos. Mueren todos aquellos linfocitos B que no ganaron suficiente afinidad como resultado de la hipermutación somática.

Sin embargo, los linfocitos cuyos genes V del BCR adquirieron mutaciones no sinónimas que resultan en una ganancia de afinidad son rescatados de apoptosis. En parte, el rescate se debe a que, al ganar

Tabla 14-2. Tipos de respuestas efectoras en linfocitos B

	Bfo (B2)		Bzm		B1
Sitio anatómico	Folicular	Extrafolicular	Folicular	Extrafolicular	Cavidad peritoneal y pleural
Cambio de clase	Generalmente IgG, IgA, IgE	Ocasionalmente IgG y ?	Generalmente IgG, IgA1	Ocasionalmente IgG, IgA2	No
Hipermutación somática	Generalmente	No	Generalmente	No	No
Célula cooperadora	Linfocito Th CD4$^+$	Linfocito Th CD4$^+$	Linfocito Th CD4$^+$	Neutrófilos	Independiente
Estructura del antígeno	Proteína	Proteína	Proteína, polisacárido, fosfolípido	Proteína, polisacárido, fosfolípido	Proteína, polisacárido, fosfolípido
Memoria	Generalmente	Generalmente	Ocasionalmente	No	No

booksmedicos.org

afinidad, una mayor cantidad de antígeno es endocitado y presentado a linfocitos T_{FH}, los cuales en respuesta proveen señales coestimuladoras que previenen la apoptosis y promueven su diferenciación a células plasmáticas o a linfocitos B de memoria. A mayor afinidad, mayor capacidad de competir por ayuda del linfocito T_{FH} y, por lo tanto, de lograr la diferenciación terminal.

La diferenciación a célula plasmática secretora de clases diferentes a IgM y la diferenciación a linfocitos B de memoria se lleva a cabo en la ZC. Aún no está claro qué determina que un centrocito adopte una ruta de diferenciación u otra. La diferenciación a célula plasmática depende de la IL-21 producida por el linfocito T_{FH}, así como de la expresión de un factor transcripcional denominado Blimp1. Los centrocitos que se diferencian a células plasmáticas atraviesan por una fase transicional denominada plasmablasto, la cual se caracteriza por tener capacidad proliferativa y aumento de la transcripción y secreción de anticuerpos. Es interesante notar que los plasmablastos humanos caracterizados por la expresión de $CD19^+$ $CD20^-$ $CD27^+$ $CD38^+$ se movilizan en forma transitoria a la sangre periférica y alcanzan un pico a los siete días posinmunización. Una vez diferenciadas, las células plasmáticas alcanzan su máximo nivel de expresión de anticuerpo, suprimen la expresión de marcadores característicos de linfocitos B, como CD19 y CD21, y se establecen en la médula ósea, en donde pueden persistir por largos periodos manteniendo títulos de anticuerpos a niveles biológicamente relevantes.

Según se mencionó antes, Bcl6 es determinante en la diferenciación a linfocito T_{FH}. Por su parte, la diferenciación a linfocito B de memoria, caracterizada en humanos por los marcadores $CD19^+$ $CD20^+$ $CD27^+$ IgD^-, también es dependiente de Bcl6. Los linfocitos B de memoria permanecen en los órganos linfoides secundarios. El encuentro con el antígeno, incluso en ausencia de señales del sistema inmunológico innato, los activa e induce su reubicación a la interfase del folículo, donde presentan el antígeno a linfocitos T_{FH} de memoria. Esta interacción secundaria se acompaña de un rápido foco proliferativo que resulta en la diferenciación a células plasmáticas con la capacidad de responder con la rapidez (tres a cinco días) y la intensidad características de la respuesta secundaria.

Recombinación de cambio de clase e hipermutación somática

Si bien la recombinación somática o V(D)J es un proceso exclusivo de los linfocitos B y T y ocurre en los órganos linfoides primarios, la recombinación de cambio de clase y la hipermutación somática son exclusivos de los linfocitos B. Ambos mecanismos son un ejemplo claro de la enorme versatilidad y plasticidad genética, estructural y funcional de estas células.

Ambos procesos dependen de la activación celular, la cual se asocia con la inducción de la expresión de la AID (del inglés *Activation Induced Cytidine Deaminase*, o desaminasa de citidina inducida por activación). Esta enzima pertenece a la familia de APOBEC, a la que pertenecen diferentes enzimas con capacidad de edición del RNA. La desaminación de citidina resulta en uracilo, lo cual induce la activación del sistema de reparación de DNA (Figura 14-3).

Recombinación de clase

En la recombinación de cambio de clase, la AID desamina citidinas de las regiones de *switch* (S) localizadas en el intrón 5′ de cada uno de los genes IGH de región C (Sμ, Sγ3, Sγ1, Sα1, Sγ2, Sγ4, Sε, Sα2), las cuales presentan enriquecimiento de la secuencia tetramérica AGCT, blanco de la desaminación por AID (Figura 14-4). En el extremo 5′ de cada región S hay un promotor de transcritos no codificantes denominados transcritos de línea germinal de IGH. La iniciación de la transcripción en Sμ y alguna otra región S de la clase por recombinar remodela la cromatina y recluta la AID, que desamina ambas regiones S. La inducción del sistema de reparación de DNA, en particular la reparación de *mismatch*, induce el corte de la doble cadena de DNA en ambas regiones S, lo que promueve la deleción del segmento que abarca desde Sμ y Sδ hasta la región S correspondiente al futuro gen C. Los extremos son religados por el sistema NHEJ, de tal forma que la nueva configuración genómica de la célula que cambió de clase consiste del mismo exón V(D)J, seguido del nuevo gen codificante de la región constante, el cual puede ser Cγ3, Cγ1, Cα1, Cγ2, Cγ4, Cε o Cα2. Este proceso es irreversible, ya que el segmento eliminado se pierde (véanse Figuras 14-3 y 14-4).

Una de las señales que define la clase de anticuerpo en este proceso proviene de CD40/CD154. Los individuos deficientes de CD154 o CD40 desarrollan una inmunodeficiencia denominada síndrome de hiperIgM, caracterizada por la ausencia o la reducción significativa de anticuerpos séricos de clases diferentes a IgM. El cambio a IgE está promovido por la IL-4 y el CD40, mientras que el cambio a IgA está muy influenciado por el TGF-β abundante en mucosas, lo que explica la abundancia de IgA en estos tejidos. Desde el punto de vista molecular, el tipo

booksmedicos.org

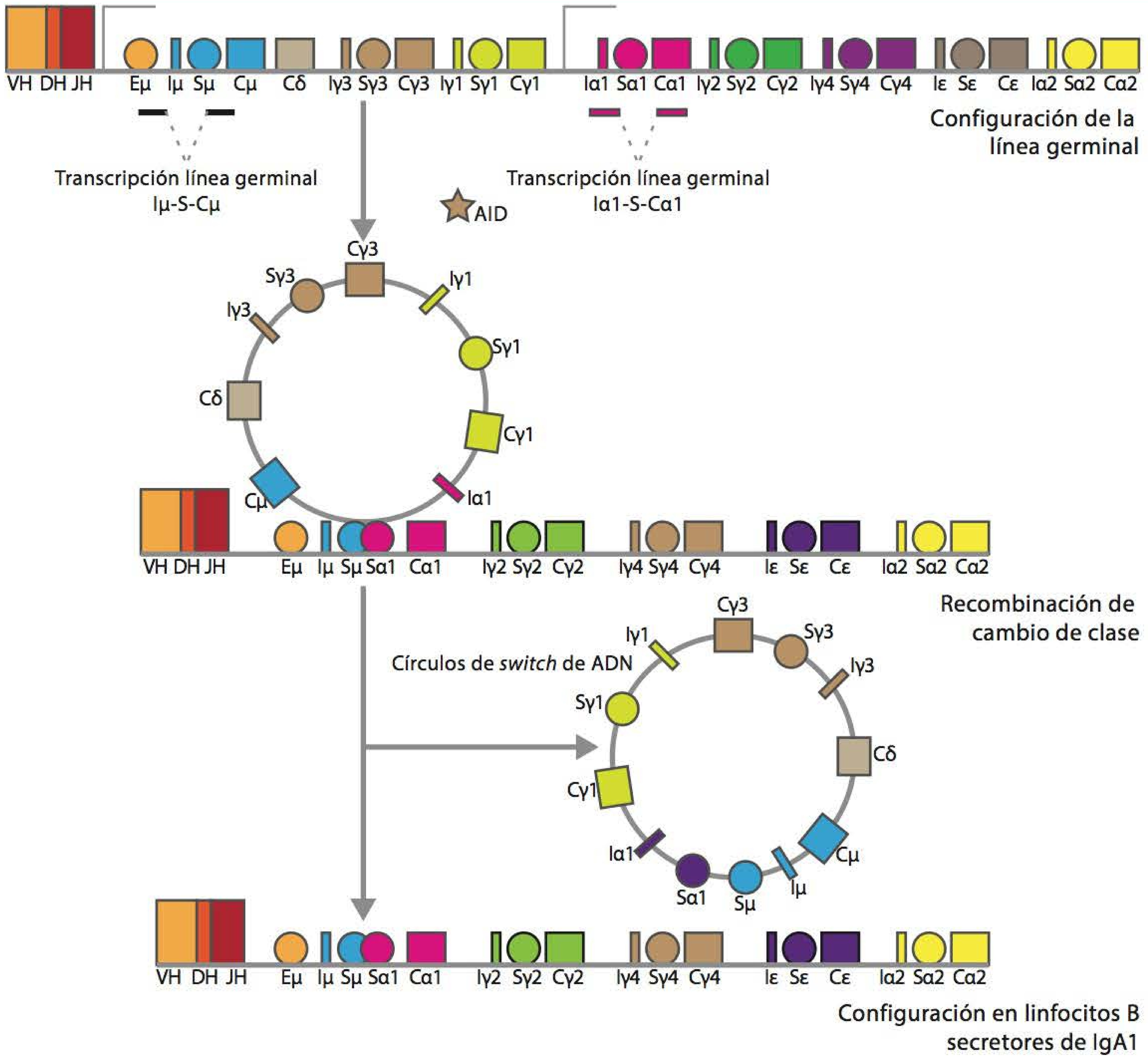


Figura 14-3. Recombinación de cambio de clase
Locus de la cadena pesada de inmunoglobulina humana en un linfocito B *naïve*. La región V recombinada se muestra en el extremo 5', y la Ig se expresa como IgM e IgD de superficie debido a la expresión bicistrónica de IGHM e IGHD. En la reacción de centro germinal (respuestas T dependientes contra antígenos proteínicos) se induce transcripción no codificante (transcritos de línea germinal en el *locus* de IGHM y el *locus* del nuevo gen de IGHC que se recombinará (en la figura, IGHM e IGHA). La transcripción de línea germinal recluta a AID a las regiones de *switch* correspondientes, en donde desamina las citidinas de los motivos AGCT enriquecidos en las regiones S.

de citocina presente en el microambiente, en conjunción con la señal del BCR y otros coestímulos, da como resultado la activación específica de alguno de los transcritos de línea germinal de IGH, los que, a su vez, reclutan a la AID para iniciar el cambio de clase.

Hipermutación somática

La desaminación de la citidina en el gen V(D)J mediada por la AID en los centroblastos también induce la activación del sistema de reparación del DNA. A diferencia de la recombinación de cambio de clase, durante la hipermutación somática no hay ruptura de la doble cadena de DNA, sino que el uracilo resultante es removido por la uracilo-DNA glicosilasa. El daño al DNA es reparado por el sistema de reparación de *mismatch*, y la escisión de bases repara el sitio al introducir una sustitución y, con menos frecuencia, inserciones o deleciones puntuales.

La AID desamina preferentemente la citidina en los motivos WCGW (en los que W puede ser timina o adenina), por lo cual la hipermutación no es del todo aleatoria. El análisis de las mutaciones en anticuerpos de alta afinidad derivados de múltiples inmunizaciones revela un patrón no aleatorio, que se caracteriza por una elevada preferencia por los CDR tanto en la cadena ligera como en la pesada.

booksmedicos.org

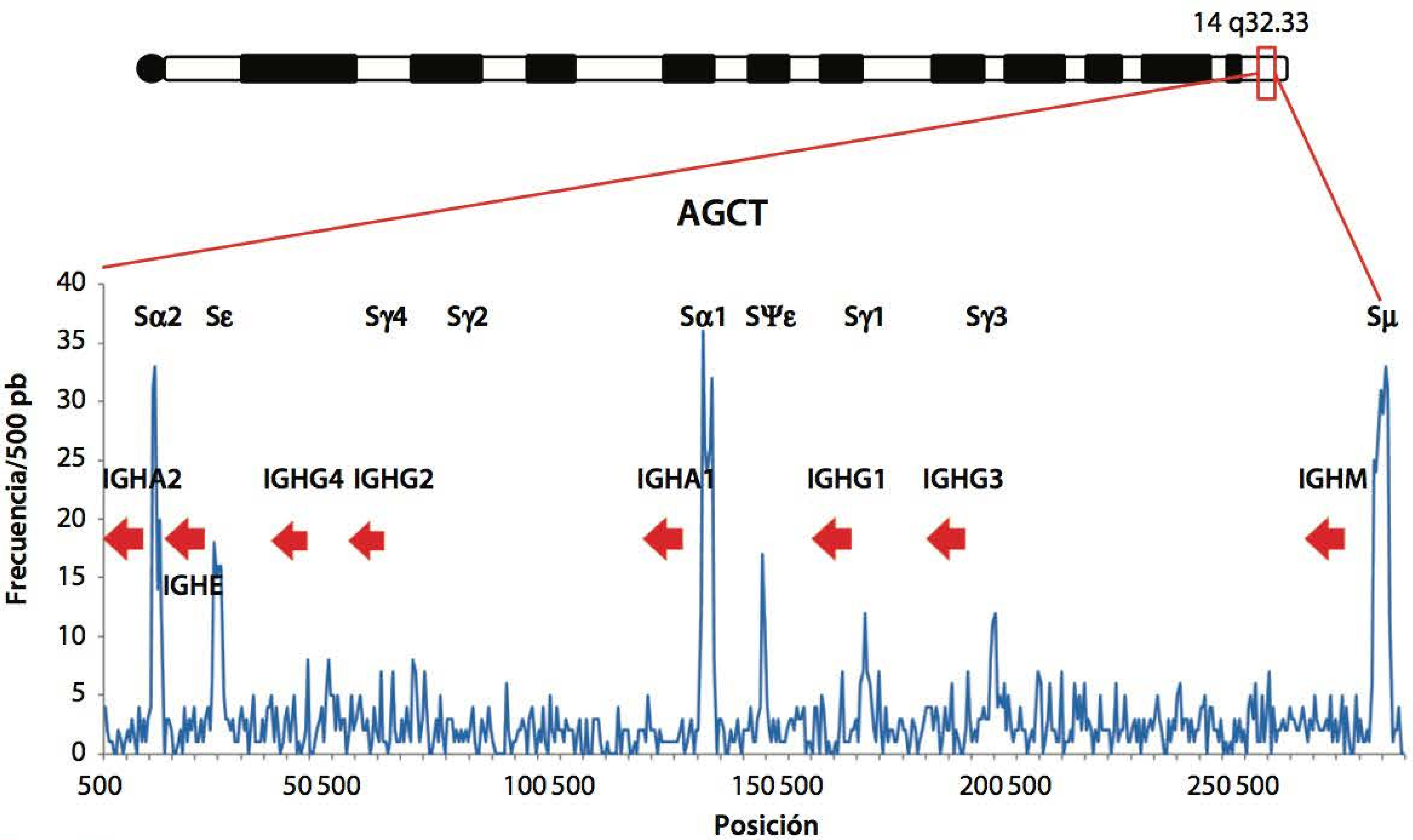


Figura 14-4.
Distribución de la frecuencia de motivos AGCT blancos de desaminación mediada por AID a lo largo del *locus* de la cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14: 105.5-105.8 Mbp (coordenadas relativas en el eje x). La línea azul denota el número de motivos AGCT por cada 500 pb (eje y). Las flechas rojas corresponden a la región codificante para los genes de IGHC de las diferentes clases. La región de *switch* de clase corresponde a las regiones de alta frecuencia de motivos AGCT, la cual se conserva en todos los vertebrados.

Asimismo, los anticuerpos hipermutados de alta afinidad se caracterizan por un exceso de mutaciones no sinónimas con respecto a mutaciones sinónimas. En conjunto, estas modificaciones indican que la maduración de afinidad es un proceso de selección clonal en el cual sólo persisten los linfocitos B cuyas mutaciones confieren cambios en la secuencia proteínica del receptor de antígeno involucrados en el contacto y la mejora de la afinidad por el antígeno, ya sea como célula plasmática o linfocito B de memoria (véase Figura 14-2).

Dado que el cambio de clase y la hipermutación somática están relacionados de modo funcional con la expresión de la AID y el funcionamiento del sistema de reparación del DNA, suelen ocurrir en forma conjunta en la reacción del centro germinal. Sin embargo, en la respuesta extrafolicular puede darse el cambio de clase sin hipermutación somática. De manera similar, los linfocitos IgM de ZM pueden ingresar al centro germinal e hipermutar sin que necesariamente cambien de isotipo. Los defectos genéticos que afectan la función de la AID en humanos también causan síndrome hiperIgM.

Por otro lado, la mayoría de las neoplasias de linfocitos maduros surgen de linfocitos B. Si bien la activación de la AID utiliza de preferencia los *loci* de inmunoglobulinas como sustrato, se ha implicado en la inducción de mutaciones en otros *loci* distantes. Un ejemplo son las translocaciones del protooncogen *c-myc* (comosoma 8) al *locus* de IgH (cromosoma 14), por lo común observadas en el linfoma de Burkitt asociado con la infección por el virus de Epstein-Barr, así como los mielomas murinos se deben a la actividad mutagénica de la AID.

Memoria inmunológica en los linfocitos B

La memoria inmunológica es el elemento distintivo de la respuesta inmunológica adaptativa en los vertebrados. En el caso particular de la memoria en los linfocitos B, su importancia biológica y en salud pública radica en que confiere inmunidad preventiva al mantener por periodos prolongados niveles de anticuerpos biológicamente relevantes que previenen la reinfección, y no brinda una inmunidad curativa como la que confieren los linfocitos T de memoria. Lo anterior se manifiesta en el hecho de que la mayor parte de las vacunas utilizadas en la actualidad dependen de la inducción de anticuerpos neutralizantes.

booksmedicos.org

Más allá de la vacunación, los linfocitos B de memoria (B_{mem}) tienen una función fundamental en las enfermedades alérgicas y ciertas enfermedades autoinmunes mediadas por anticuerpos, ya que promueven respuestas exacerbadas ante la reexposición a los alérgenos y los autoantígenos, respectivamente. No obstante, según se describió, la memoria de los linfocitos B es dependiente de la participación de los linfocitos Th $CD4^{+}$.

Desde el punto de vista biológico, la memoria inmunológica implica la capacidad de emitir respuestas más rápidas y eficientes ante retos subsecuentes, sin importar la persistencia del antígeno durante el intervalo entre dichas respuestas. Tal independencia contrasta con la posibilidad de que la *memoria* a largo plazo dependa de la persistencia del antígeno; por ejemplo, en inmunocomplejos asociados con la red de células dendríticas foliculares. En tal caso, no se puede hablar de manera formal de memoria, ya que el estímulo persiste. El consenso general dicta que para mantener títulos protectores a largo plazo y generar respuestas rápidas y efectivas ante un reestímulo, se requiere tanto de una auténtica memoria (independiente de la persistencia del antígeno) como de la persistencia antigénica en sitios anatómicos especializados.

La memoria en los linfocitos B se categoriza al menos en dos grupos: uno está conferido por células plasmáticas de vida larga (PC_{LV}) y el otro por linfocitos B_{mem}. Las PC_{LV} son células plasmáticas que emergen de la reacción del centro germinal, cambiaron de clase, secretan cantidades elevadas de anticuerpos y persisten en el organismo por periodos prolongados manteniendo niveles de anticuerpos lo bastante elevados para conferir protección, por lo cual también se les llama PC de memoria. Las PC_{LV} se reubican sobre todo en la médula ósea gracias a la expresión del receptor de quimiocinas CXCR4.

Por su parte, los linfocitos B_{mem} se caracterizan por haber cambiado de clase y porque expresan el BCR (IgG, IgA o IgE), no secretan cantidades significativas de anticuerpos y expresan el marcador CD27. Después de generarse en el centro germinal se pueden reubicar en diferentes órganos linfoides a través de los cuales pueden recircular por largos periodos. Al ser producto de la expansión clonal, la frecuencia de linfocitos B_{mem} antígeno específicos es más alta que la de los precursores *naïve*. El reencuentro con el antígeno induce su rápida diferenciación a PC secretoras de anticuerpos de alta afinidad, lo cual se manifiesta como una rápida elevación de los niveles de anticuerpos específicos contra el antígeno inductor. La rapidez con la que el linfocito B_{mem} se diferencia a célula plasmática se debe en parte a que no se requiere la formación de centros germinales *de novo*.

La duración de la memoria inmunológica es variable y depende de muchos factores, entre los cuales destacan las propiedades fisicoquímicas y estructurales del antígeno, y la activación del sistema inmunológico innato. Por ejemplo, la memoria inducida por infección natural suele ser más prolongada que la inducida por vacunación. Las observaciones seroepidemiológicas en poblaciones aisladas que sufrieron brotes únicos de enfermedades como sarampión y poliomielitis han documentado memoria inmunológica por más de cinco décadas. A raíz de la reciente pandemia de influenza A H1N12009pdm, un virus antigénicamente relacionado con el de la pandemia de 1918, permitió evidenciar que los individuos nacidos antes de la década de 1950 presentaban inmunidad preexistente, lo cual indica que la duración de la memoria es de al menos 50 años.

El incuestionable valor biológico de la memoria inmunológica en términos de proveer inmunidad a largo plazo tiene su lado oscuro, ya que se trata de un proceso determinante en los cuadros recurrentes de enfermedades alérgicas y autoinmunes. En el primer caso, los linfocitos B_{mem} seleccionados por el antígeno en forma T dependiente han cambiado de clase a IgE, lo que reactiva su secreción ante el alérgeno selector, por lo regular ubicuo. En el caso de las enfermedades autoinmunes, entre éstas el lupus eritematoso sistémico (LES) o la artritis reumatoide, los linfocitos B_{mem} autoespecíficos contra DNA y proteínas propias citrulinadas son reactivados de modo sistemático por los autoantígenos ubicuos.

Señalización y activación de linfocitos B

En la primera sección se describió la sucesión de eventos que llevan a un progenitor comprometido al linaje linfoide B a desarrollarse a linfocito B funcional. En gran parte, dichos eventos están relacionados con la generación de un repertorio diverso de linfocitos B, pero también con la maduración de un aparato celular capaz de transducir la información estructural derivada del reconocimiento antigénico a eventos bioquímicos capaces de ser integrados a nivel celular para emitir respuestas biológicas. Ejemplos de éstas son la sobrevivencia celular, la apoptosis y la activación celular asociada con proliferación y diferenciación a linfocito B efector como célula plasmática o linfocito B de memoria.

El receptor de antígeno es un elemento fundamental de este aparato celular, ya que es determinante del reconocimiento antigénico y de la especificidad.

booksmedicos.org

Sin embargo, el reconocimiento antigénico es necesario, pero no suficiente, para inducir una respuesta biológica. A lo largo de su maduración, el linfocito B debe integrar información adicional que complemente la proporcionada por el receptor de antígeno, a través de diferentes correceptores y receptores. Además, las diferentes respuestas biológicas dependerán no sólo de la combinación de señales derivadas de estos receptores y correceptores, sino de la etapa ontogénica del linfocito B y su experiencia con el antígeno.

Estructura del BCR

El anticuerpo IgM de superficie tiene un dominio intracelular corto e incapaz de transducir señales resultantes de su interacción con el antígeno. Un componente fundamental del complejo del receptor es el heterodímero Igα/Igβ, estructural y funcionalmente homológo al complejo CD3 en los linfocitos T. Los ectodominios de Igα e Igβ mantienen un estrecho contacto con el dominio CH4 de la IgM, mientras que sus dominios intracelulares son largos y contienen ITAM (Figura 14-5).

La agregación de receptores por el antígeno y quizá su relocalización en la membrana citoplásmica permiten la fosforilación de los residuos de tirosina de los ITAM por la tirosina cinasa Lyn. Esto, a su vez, permite el reclutamiento de la tirosina cinasa Syk a través de sus dominios SH2. La Lyn también fosforila a Btk (del inglés *Bruton's Tyrosine Kinase*), la cual es reclutada a la membrana después de la activación del receptor. La activación de estas tres cinasas promueve el reclutamiento de diferentes proteínas adaptadoras que estabilizan el complejo señalizador, también llamado señalosoma (véase Figura 14-5).

La formación del señalosoma es fundamental para la generación de segundos mensajeros y la activación de intermediarios enzimáticos que eventualmente permiten la activación de factores de transcripción, los cuales determinan la iniciación de un programa de activación y proliferación celular. Se activa mediante fosforilación por la fosfolipasa Cγ2 (PLCγ2), la cual cataliza la formación de diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP_3) a partir de fosfolípidos de membrana (PIP_2). El DAG activa la proteína-cinasa Cβ (PKCβ) que promueve la activación de factores transcripcionales de la familia de NF-κB. Por su parte, el IP_3 promueve la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplásmico al citosol; esto contribuye a la activación del factor de transcripción NFAT. Por último, la formación del señalosoma permite la activación de factores intercambiadores de GTP/GDP, lo cual lleva a la activación de Ras y la vía de las cinasas MAPK (del inglés *Mitogen Activated Protein Kinases*, o proteína cinasas activadas por mitógenos), y culmina en la activación de ERK y JNK que contribuyen a la activación del factor de transcripción AP-1 (véase Figura 14-5).

La correcta integración del señalosoma se ve afectada en individuos con mutaciones en el gen *BTK*, lo que afecta la selección positiva en la médula ósea y se manifiesta como agamaglobulinemia de Bruton. Dicha condición clínica se caracteriza por una marcada reducción de linfocitos B maduros y la consecuente agamaglobulinemia. De forma similar, las mutaciones dirigidas en ratón de cualquiera de los miembros del señalosoma de linfocitos B se asocian con afectaciones profundas en el desarrollo de los linfocitos B. En los humanos, la deficiencia de fosfolipasa Cγ2 causa hipogamaglobulinemia con manifestaciones autoinmunes denominadas PLAID.

Correceptores del BCR

Además de la señal derivada del reconocimiento antigénico, el linfocito B cuenta con correceptores asociados que amplifican o suprimen la intensidad de las señales de activación resultantes del reconocimiento antigénico. Su función es esencial y determinante para regular el umbral de activación celular. A diferencia de los receptores que contribuyen a la activación del linfocito proporcionando señales coestimuladoras, los correceptores son estructuras que intervienen en el reconocimiento antigénico, pero no forman parte del BCR.

El principal correceptor activador de linfocitos B es el complejo CD21 (CR2)/CD19/CD81/Leu-13. El CD21 reconoce al fragmento C3d del complemento y se une de forma no covalente al CD19, el cual contiene un dominio intracitoplásmico sujeto a fosforilación. El reconocimiento dual de antígenos opsonizados con complemento mediante el BCR y el CD21 aproxima y concentra al correceptor CD21/CD19 a la sinapsis inmunológica, lo que permite la fosforilación del dominio intracelular de CD19 por Lyn. Este evento permite la activación de la fosfatidil-inositol 3 cinasa (PI_3K), que genera trifosfato de fosfatidil-inositol (PIP_3). El PIP_3 potencia la activación de Btk y PLC-γ2 y amplifica así la señal del BCR. La participación del correceptor CD21/CD19 es fundamental en el desarrollo de respuestas en contra de antígenos no proteínicos que no reciben coestimulación por parte de los linfocitos Th $CD4^+$. Los ratones deficientes de CD21 o CD19 presentan deficiencias profundas en la activación de los linfocitos B y en la producción de anticuerpos (véase Figura 14-5).

booksmedicos.org

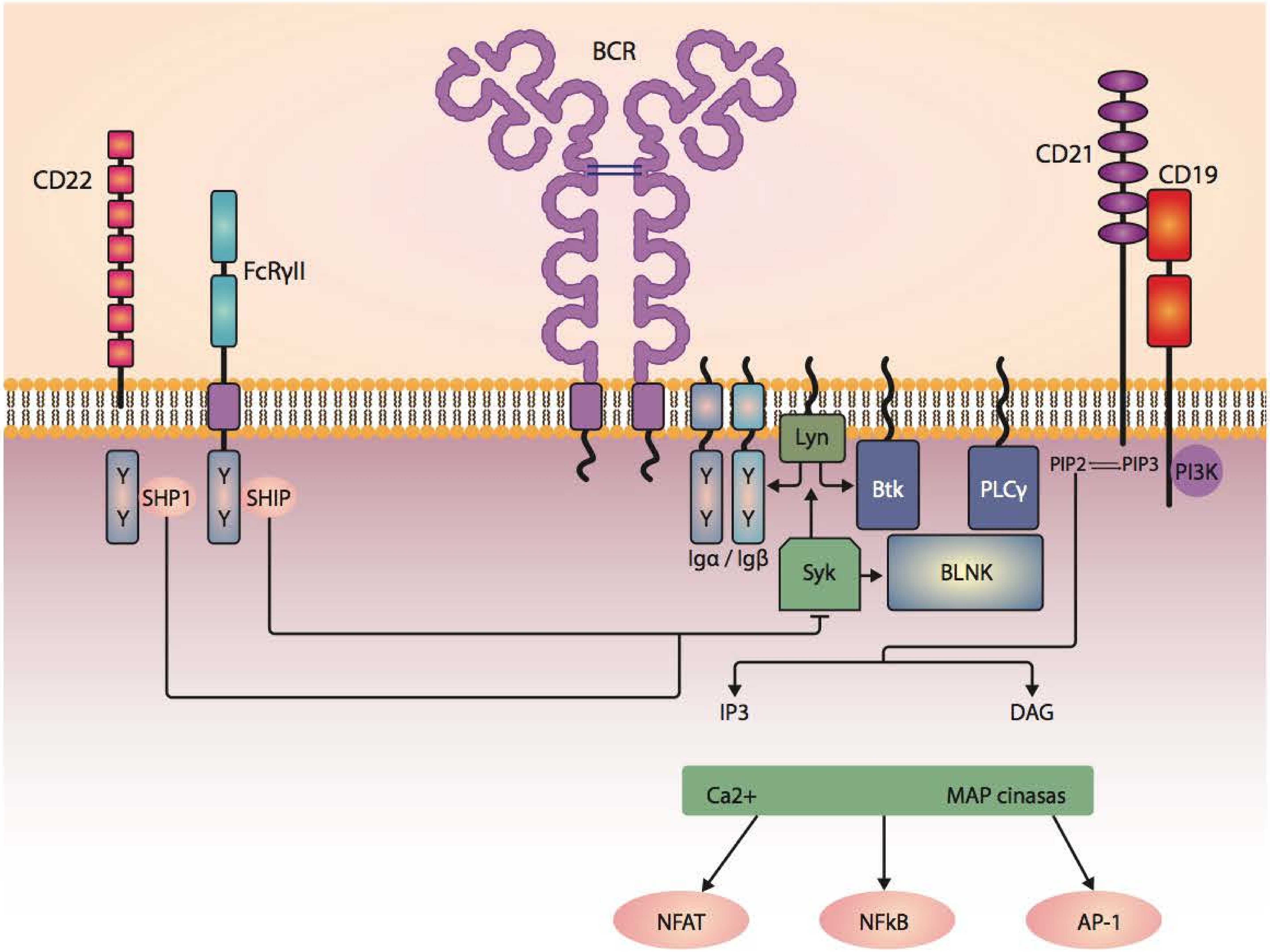


Figura 14-5. **Representación esquemática del complejo del receptor de antígeno (BCR) y correceptores activadores (panel verde) e inhibitorios (panel rojo)**
El reconocimiento antigénico se asocia con la fosforilación de tirosinas (Y) de los motivos ITAM de Igα e Igβ por Lyn. Esto constituye la señal inicial para el ensamblado del señalosoma, en el que intervienen Syk, Btk, BLNK y la activación de PLCγ. El correconocimiento de antígeno opsonizado por complemento mediado por CD21 asociado con CD19 permite la activación de PI3K, lo cual amplifica las señales proactivadoras. La producción de IP3 y DAG conlleva la movilización de calcio intracelular y la activación de cinasas MAP; esto culmina en la activación de factores de transcripción que regulan programas de diferenciación efectora (sobrevida, activación y proliferación). La señalización de correceptores inhibitorios activa fosfatasas SHP1 y SHIP que regulan negativamente la actividad del señalosoma.

Autolimitación de la respuesta de linfocitos B mediante correceptores inhibitorios del BCR

Así como el correceptor CD21/CD19 tiene efectos amplificadores de la intensidad de la señalización del BCR, el receptor FcRγIIB ejerce el efecto contrario; es decir, regula de manera negativa la activación del BCR al aumentar el umbral de activación. El receptor FcRγIIB se compone de un ectodominio que reconoce la región Fc de la IgG, y un dominio intracelular que contiene ITIM (motivos de inhibición de inmunorreceptores basados en tirosina). Cuando la cantidad de anticuerpo secretado es suficiente para la formación de complejos inmunes, se da el correconocimiento del antígeno vía BCR y de la Fcγ vía el FcRγIIB. Este correconocimiento implica la aproximación de ambos receptores, lo cual, a su vez, permite que Lyn fosforile las tirosinas del ITIM de FcRγIIB. La fosforilación del ITIM recluta a la fosfatasa SHIP, la cual desfosforila PIP_3 e inhibe la activación de Btk y PLCγ2 (véase Figura 14-5).

Otro importante correceptor inhibitorio es el CD22, perteneciente a la familia de las lectinas tipo inmunoglobulina de ácido siálico (SIglecs). El ectodominio de CD22 reconoce el ácido siálico (α2-6) en las glicoproteínas del mismo linfocito B (reconocimiento en *cis*), o bien en la superficie de células propias. Al igual que FcRγIIB, el dominio intracitoplásmico de CD22 tiene ITIM, los cuales son fosforilados por Lyn. En este caso, la fosforilación de los ITIM de CD22 recluta a la fosfatasa SHP-1 y previene el ensamble y la activación del señalosoma. La función de CD22 es análoga a la de FcRγIIB; la diferencia radica en el

booksmedicos.org

ligando, ya que CD22 previene la activación del linfocito B constantemente en condiciones de no infección mediante su interacción con ácido siálico propio, lo cual se revierte en presencia de un microorganismo que suele carecer de glicoproteínas sialiladas.

En modelos animales con pérdida de la función de alguno de los componentes del correceptor FcRγIIB y CD22, se observa una hiperactivación de los linfocitos B y la producción de autoanticuerpos. En los humanos, las mutaciones del FcRγIIB se asocian con un riesgo mayor de desarrollar lupus eritematoso sistémico (LES), una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos.

Receptores coestimuladores en linfocitos B

Además del reconocimiento antigénico mediado por el BCR y el correceptor asociado, se requieren otras señales para la activación y diferenciación efectora del linfocito B. A diferencia de la señal antigénica, las señales coestimuladoras son antígeno inespecíficas; sin embargo, son específicas en el contexto de un reto inmunológico.

En el caso de los linfocitos B, la señal proporcionada por el receptor CD40 es fundamental para la respuesta contra antígenos proteínicos. El CD40 es un receptor de la familia de receptores del TNF; su ligando es el CD154 (CD40L) que se expresa en los linfocitos T activados. La interacción del linfocito B con linfocitos T se da en el contexto de la respuesta contra antígenos proteínicos; es decir, T dependientes (véase Tabla 14-1 en páginas anteriores) y requiere la sensibilización antigénica mediada por células dendríticas en los órganos linfoides secundarios, así como del intercambio de señales entre el linfocito B y el linfocito T. De esta forma, los linfocitos B pueden presentar el antígeno en el contexto molecular de MHC II a los linfocitos Th CD4$^+$ y expresar CD80 y CD86. El reconocimiento por medio del TCR y el receptor CD28 promueve la expresión de CD154 en los linfocitos T que, a su vez, estimulan al linfocito B. El diálogo de señales coestimuladoras entre linfocitos B y T se lleva a cabo en la zona extrafolicular y es necesario para la expansión inicial y la producción de IgM, pero también es crucial durante la reacción del centro germinal, la cual es básica para el desarrollo de linfocitos B_{mem} y las células plasmáticas con cambio de clase y maduración de afinidad.

El receptor CD40 señaliza a través de las proteínas TRAF (del inglés *TNF Receptor Associated Factor*, o factor asociado al receptor del TNF), en particular TRAF 2, 3 y 6. La trimerización de CD40 por CD154 permite la activación del TRAF; éste activa diferentes cinasas como NIK y RIP, que conllevan a la activación de NF-κB, cinasas MAP, y p38 y JNK. En conjunto con las señales del BCR, las señales vía CD40 son fundamentales para inducir la proliferación y sobrevivencia (efectos antiapoptóticos), la expresión de AID que media el cambio de clase y la hipermutación somática en los linfocitos B de centro germinal.

Los TLR recibieron mucha atención hace poco como mediadores de señales coestimuladoras directas para la activación y diferenciación de linfocitos B, en particular durante la respuesta contra antígenos T independientes. La señalización mediada por TLR resulta en la activación de la vía NF-κB y la vía de las cinasas MAP, por lo cual ejercen efectos amplificadores y/o sinérgicos con el BCR y con el receptor CD40. Los linfocitos B humanos expresan TLR3, TLR7 y TLR-9, lo que les permite el reconocimiento de ácidos nucleicos provenientes de patógenos endocitados por el BCR. La activación de TLR-7 y 9 promueve el cambio de clase independiente de la cooperación de linfocitos T; esto se cree que está implicado en la respuesta primaria contra diferentes tipos de virus.

Tolerancia inmunológica y autoinmunidad mediada por linfocitos B

La producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B requiere un control adecuado, pues la falta de respuesta, la producción excesiva o la producción de anticuerpos contra determinantes antigénicos propios (autoantígenos) resulta contraproducente, pues no combate la infección o produce inmunopatologías (hipersensibilidad) o enfermedades autoinmunes.

La tolerancia inmunológica y la regulación de la respuesta son dos conceptos diferentes aunque, en ciertos aspectos, están funcionalmente relacionados. La tolerancia inmunológica se refiere a los procesos y mecanismos biológicos a través de los cuales se previene la inducción de una respuesta inmunológica por parte de linfocitos autoespecíficos derivados de un vasto repertorio de especificidades, mismas que están determinadas por receptores de antígeno distribuidos en forma clonal. Por su parte, la regulación de la respuesta inmunológica implica la inducción de asas de regulación negativa una vez iniciada la respuesta. En este sentido, la regulación también es un proceso activo e independiente de la eliminación del patógeno por la misma respuesta inmunológica. Un ejemplo de regulación intrínseca del linfocito B es el correceptor FcRγIIB, el cual se activa por complejos inmunes que se forman cuando los niveles de

booksmedicos.org

anticuerpos son lo bastante elevados, lo que inhibe que continúe la activación del linfocito B.

La capacidad del sistema inmunológico de reconocer e inducir respuestas específicas en contra de una infinidad de determinantes antigénicos, incluidos los patógenos, y a la vez de *respetar* el universo antigénico propio ha provocado asombro y motivación a muchas generaciones de investigadores. Como resultado de más de medio siglo de investigación teórica y experimental se sabe que la tolerancia inmunológica en linfocitos B se da mediante dos procesos básicos: 1) selección negativa por deleción clonal o tolerancia central, y 2) anergia clonal o tolerancia periférica.

Desde la primera mitad del siglo XX se concibió el reconocimiento antigénico como un proceso mediado por un repertorio de receptores celulares con potencial de ser secretados (Paul Erlich y la teoría de las cadenas laterales). Los trabajos de Owen y Medawar apuntaron a que la tolerancia se podía inducir en etapas tempranas del desarrollo, en especial en la fase pre y neonatal. Fue así que Frank Macfarlane Burnet postuló la deleción clonal como el mecanismo que explicaba la tolerancia inmunológica. La deleción clonal implica la eliminación mediante apoptosis del linfocito del repertorio de linfocitos. Según se describió en la primera sección, la inducción de tolerancia central se da en la médula ósea, en la etapa de linfocitos B inmaduros. En la actualidad se sabe que, debido a que la producción de linfocitos B dura toda la vida de un individuo, la deleción clonal de linfocitos B autorreactivos no sólo ocurre en fases ontogénicas tempranas, sino a lo largo de toda la vida.

Sin embargo, la demostración de la existencia de linfocitos B autoespecíficos en individuos sanos en ausencia de respuesta inmunológica, así como la posibilidad de inducir tolerancia de modo experimental en contra de antígenos extraños, cuestionó la deleción clonal como único mecanismo para lograr tolerancia inmunológica. Así surgió el concepto de anergia clonal, en el cual linfocitos autoespecíficos que no fueron eliminados por deleción clonal entran en un estado de inactivación funcional inducido por el reconocimiento antigénico (señal 1), en ausencia de señales coestimuladoras (señal 2). En el caso de los linfocitos B, las principales señales coactivadoras/coestimuladoras son C3d (sistema del complemento), CD40 (señal T dependiente) y los TLR (dependiente de PAMP). Por lo tanto, además de la autoespecificidad, la anergia clonal depende del contexto inmunológico, ya que en ausencia de un proceso infeccioso, no existen señales coactivadoras/coestimuladoras. Por lo tanto, los linfocitos B autoespecíficos son refractarios a la activación y, por ello, tolerantes al autoantígeno.

Los linfocitos B anérgicos se caracterizan por la supresión de la expresión de IgM en superficie, la poca capacidad de ingresar al folículo linfoide, una pobre fosforilación de Igα/Igβ y la incapacidad para ensamblar el señalosoma y promover flujos de calcio intracelular. En consecuencia, los linfocitos B anérgicos tienden a ser más sensibles a ser eliminados por apoptosis; esto, a su vez, es una forma de deleción clonal en la periferia.

Si bien en la actualidad no se pone en duda el papel de la tolerancia central y la tolerancia periférica, aún se desconoce qué define si un linfocito B autoespecífico es eliminado por deleción clonal o sometido a anergia clonal. La evidencia indica que tiene que ver con la intensidad de la señal inducida por el autoantígeno, en conjunto con el momento ontogénico de la interacción. Por ejemplo, autoantígenos anclados a la membrana o multiméricos promueven deleción clonal al inducir la agregación de múltiples BCR, mientras que antígenos monoméricos y solubles promueven anergia clonal.

Por otro lado, la contribución relativa de ambos mecanismos al mantenimiento de la tolerancia ha sido difícil de establecer, lo cual resulta de la imposibilidad tecnológica de evaluar y cuantificar la especificidad de todo el repertorio a nivel clonal. Mediante el análisis de la reactividad de linfocitos B individuales con células HEp-2, se estima que cerca de 80% del repertorio preselectivo es autoespecífico. La proporción de linfocitos autoespecíficos después de la inducción de tolerancia central en la fase de linfocitos B inmaduros es de 40%. La tolerancia central se ocupa de reducir a la mitad los linfocitos B inmaduros autorreactivos. Más aún, es probable que una buena proporción de estas células autorreactivas no sean eliminadas, sino salvadas mediante edición de receptor.

Por último, se estima que 20% de los linfocitos B *naïve* son potencialmente autoespecíficos, lo cual indica que durante la transición de linfocito B inmaduro a linfocito B maduro recirculante, la mitad de éstos son sometidos a anergia clonal. Estas proporciones son muy diferentes en las enfermedades autoinmunes como el LES y la artritis reumatoide, en las que la proporción de linfocitos B autoespecíficos en la periferia es de 40%.

Funciones inmunorreguladoras de los linfocitos B

La función de los linfocitos B siempre ha sido vinculada con la producción de anticuerpos. En las secciones previas se describió su función en la presentación antigénica a linfocitos T cooperadores, y sus implicaciones en la respuesta de anticuerpos contra antígenos proteínicos y la memoria inmunológica. Sin embargo, desde los años 70 surgió evidencia de que los linfocitos B tenían la capacidad de atenuar respuestas de

booksmedicos.org

hipersensibilidad retardada (tipo IV). Más tarde, con el advenimiento de tecnología de mutagénesis dirigida en ratón (*knock out*), se demostró que la deficiencia de linfocitos B agravaba la inmunopatología y la evolución clínica en el modelo encefalomielitis alérgica experimental en ratón, un modelo de esclerosis múltiple caracterizado por una respuesta autoinmune mediada por linfocitos T específicos contra la proteína básica de mielina. Estos efectos fueron observados en diferentes modelos de inflamación y autoinmunidad, los cuales están mediados por una población de linfocitos B secretores de IL-10 denominados linfocitos B reguladores (Breg) o linfocitos B10 (B10). Esta subpoblación se encuentra bajo intensa investigación; sin embargo, se sabe que puede diferenciarse a partir de linfocitos Bfo o linfocitos Bzm, en respuesta a la integración de diferentes señales mediadas por el TLR y el BCR. En consecuencia, los linfocitos Breg secretan grandes cantidades de IL-10, la cual tiene un papel antiinflamatorio al suprimir la diferenciación de linfocitos T a linfocitos Th1 y Th17, y suprimir también la activación de macrófagos. Asimismo, se piensa que los linfocitos Breg intervienen para promover la diferenciación de linfocitos T hacia Treg. El entendimiento de la biología de los Breg puede abrir nuevas perspectivas terapéuticas en procesos autoinmunes, trasplante de órganos, respuesta inmune contra tumores e infecciones crónicas.

Resumen

Los linfocitos B son las células responsables de la secreción de anticuerpos o inmunoglobulinas capaces de reconocer un vasto repertorio de antígenos y, en consecuencia, de desempeñar diferentes funciones efectoras mediante el uso de las distintas clases de la región constante. Los linfocitos B también juegan un papel fundamental como células presentadoras de antígeno a los linfocitos Th CD4^{+} y desempeñan funciones inmunorreguladoras, por lo que su adecuada función es clave para el desarrollo de la respuesta inmunológica protectora, que incluye la protección inducida por la mayoría de las vacunas que se utilizan en la actualidad.

Los linfocitos B se diferencian en la médula ósea a partir de un precursor linfoide común, el cual, a su vez, deriva de células madre hematopoyéticas. Con el compromiso al linaje linfoide B, inician una serie de eventos moleculares complejos conocidos como recombinación V(D)J, la cual genera diversidad en el receptor de antígeno del linfocito B (BCR). Cada linfocito B que logra recombinar de modo adecuado la cadena pesada y ligera expresará un BCR único, con una capacidad de reconocimiento antigénico también única. El BCR es una molécula de anticuerpo de clase IgM anclada a la superficie celular y asociada con un complejo sistema de transducción de señales. En el momento que el linfocito B adquiere un BCR, adquiere la posibilidad de ser seleccionado por el antígeno, ya sea negativamente como en el caso de antígenos propios en la etapa de linfocito B inmaduro, o positivamente como en el caso del reconocimiento en la etapa de linfocito B maduro que ocurre en los órganos linfoides secundarios.

Los linfocitos B son una población celular heterogénea. Los linfocitos B foliculares representan una población mayoritaria y, en términos generales, son los responsables de la producción de anticuerpos contra antígenos de naturaleza proteínica en forma dependiente de la cooperación con linfocitos T CD4. Estas respuestas se asocian con maduración de afinidad y cambio de clase a IgG, IgA o IgE, y el desarrollo de memoria inmunológica. Por su parte, los linfocitos B de zona marginal y los linfocitos B1 se caracterizan por la producción de anticuerpos contra antígenos no proteínicos, no dependen de la cooperación con linfocitos T y, por lo general, no maduran afinidad, no cambian de clase ni desarrollan memoria inmunológica.

Las alteraciones en la función de los linfocitos B se manifiestan en la práctica clínica por lo común como neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas), inmunodeficiencias primarias con deficiencia total o parcial de anticuerpos (se manifiestan como una alta susceptibilidad a infecciones por bacterias extracelulares) o en forma de enfermedades autoinmunes caracterizadas por la producción de autoanticuerpos patogénicos (lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide).

Lecturas sugeridas

Garraud O, Borhis G, Badr G, Degrelle S, Pozzetto B, Cognasse F, *et al.* Revisiting the B-cell compartment in mouse and humans: more than one B-cell subset exists in the marginal zone and beyond. *BMC Immunology*. 2012;13:63.

Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annual Review of Immunology*. 2012;30:221-241.

McHeyzer-Williams M, Okitsu S, Wang N, McHeyzer-Williams L. Molecular programming of B cell memory. *Nature Reviews. Immunology*. 2011;12(1):24-34.

Schroeder HW Jr. The evolution and development of the antibody repertoire. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:33.

Zhang Q, Iida R, Yokota T, Kincade PW. Early events in lymphopoiesis: an update. *Current Opinion in Hematology*. 2013;20(4):265-272.

booksmedicos.org

Capítulo 15

Citocinas

Luis Felipe Montaño Estrada • Erika Patricia Rendón Huerta

Introducción

Contenido del capítulo

Estructura
Receptores
Interleucinas
Principales efectos inmunorreguladores de las interleucinas
Interferones o citocinas clase II
Factor de necrosis tumoral o TNF
Factores de crecimiento transformantes
Quimiocinas
Adipocinas
Efecto de las citocinas sobre la diferenciación de leucocitos
Lecturas sugeridas

Las citocinas son un grupo extenso y heterogéneo de glucoproteínas de bajo peso molecular secretadas por diversos tipos celulares, fenómeno al cual se llama pleomorfismo. Las citocinas se unen a receptores de señalización presentes en varios tipos celulares, sobre todo leucocitos, y regulan las funciones de las células involucradas en la respuesta inmunológica innata o adaptativa.

Las citocinas son moléculas que median la comunicación intercelular, lo mismo que las hormonas y los neurotransmisores. La acción que ejercen por lo general se asocia con la regulación del crecimiento y la diferenciación, activación y respuesta de poblaciones celulares directa o indirectamente relacionadas con la respuesta inmunológica. También son muy importantes en la regulación de la hematopoyesis, los procesos de cicatrización y el reclutamiento de poblaciones leucocitarias. Por ejemplo, algunas citocinas actúan y activan células endoteliales para favorecer y reforzar el reclutamiento de monocitos hacia los sitios de infección, pero sus efectos no son sólo locales, ya que pueden modular múltiples procesos fisiológicos, entre otros el sueño y la respuesta al estrés.

Algunas citocinas tienen un efecto potenciador, o sinérgico, que es resultado del efecto combinado de dos o más de ellas y que produce un efecto biológico mayor que la suma de los efectos individuales de cada una. Por el contrario, ciertas citocinas ejercen un efecto inhibidor o antagonista sobre el efecto biológico y/o la producción de otras citocinas.

Las citocinas se producen únicamente durante las fases efectoras de la respuesta inmunológica. En cuanto a sus características, se sabe que existen al menos 180 genes que codifican proteínas determinadas de forma estructural como citocinas. Son similares a las hormonas y a los neurotransmisores en cuanto a su capacidad de favorecer la comunicación entre diferentes tipos celulares, pero, a diferencia de estas moléculas, las citocinas no se almacenan dentro de las células de manera inactiva; su síntesis se inicia a partir de la transcripción *de novo* de un gen como consecuencia de señales de activación celular. Sin embargo, una característica fundamental de este proceso de transcripción es ser transitorio, ya que los mRNA que codifican a las citocinas son inestables; esta propiedad favorece su secreción rápida y produce una *explosión* de citocinas en los sitios en que se necesitan.

booksmedicos.org

El efecto de las citocinas suele darse en distintos tipos celulares e induce múltiples y diferentes efectos biológicos; este fenómeno se denomina pleiotropismo. Por su parte, varias citocinas pueden inducir el mismo efecto sobre una población celular, acción llamada redundancia. Cuando la acción de las citocinas se ejerce sobre la misma célula que la sintetiza y secreta se habla de un efecto autocrino; cuando, por el contrario, se ejerce sobre células diferentes pero cercanas a la célula que las sintetiza y secreta, se le llama efecto paracrino, y si las citocinas se producen en gran cantidad, pueden ingresar al torrente sanguíneo y actuar en sitios lejanos, se dice que presentan un efecto endocrino.

Existen dos grandes grupos de citocinas: las interleucinas y las quimiocinas. Las citocinas, además de estar involucradas en las cascadas de activación inmunológica y en la definición de la intensidad de la respuesta, también tienen que ver con el reclutamiento y la migración de células hacia órganos y tejidos, y el establecimiento y la permanencia de las células en los órganos (fenómeno que conocemos como *homing*). Además, son importantes en la maduración y diferenciación de las células pluripotenciales de prácticamente todos los órganos y sistemas, y se han descrito funciones de las citocinas asociadas con procesos de embriogénesis, mantenimiento y autoproliferación de células pluripotenciales embrionarias, así como en el crecimiento del trofoblasto.

En favor de mantener la homeostasis inmunológica, en ciertas condiciones las citocinas promueven la inflamación y en otras la inhiben; a las primeras se les llama citocinas proinflamatorias y a las segundas, antiinflamatorias. Al principio se consideraba que, de acuerdo con las citocinas a las que se expusiera un linfocito T (característico de la respuesta inmunológica celular), éste podría diferenciarse en Th o Tc y que no existía otra subpoblación; no obstante, en la actualidad se ha demostrado que existe una amplia gama de subpoblaciones leucocitarias. Un ejemplo son los linfocitos Treg, o reguladores, que controlan las diferentes respuestas efectoras mediadas por linfocitos T. Se describieron linfocitos Treg que se originan de precursores tímicos y se conocen como *naturales* (nTreg) e *inducidos* (iTreg), y también Th3 o Tr1 que se originan de precursores de linfocitos T periféricos bajo la influencia directa de varias citocinas. Una respuesta inmunológica enérgica o sostenida a lo largo del tiempo puede tener efectos nocivos sobre el huésped, por ello se requieren moléculas que generen mecanismos de retroalimentación positivos o negativos; es decir, mecanismos de activación o de inhibición que puedan ser finamente controlados. La aparente redundancia de los efectos biológicos de diferentes citocinas permite al sistema inmunológico suplir su función con una proteína similar, y evitar el desequilibrio inmunológico que puede derivar en daño inmunopático y/o en autoinmunidad. El ejemplo más reciente de la importancia de mantener la regulación es la epidemia de influenza, que tuvo una alta mortalidad debido a que muchos pacientes desarrollaron lo que se conoce como *tormenta de citocinas*, condición que induce falla orgánica múltiple. Los cuadros de sepsis secundarios a la infección por *Staphylococcus* sp. también presentan este cuadro.

Con base en lo anterior, se afirma que la secreción de citocinas se induce tanto en la respuesta inmunológica innata como en la adaptativa; su secreción durante un tipo de respuesta en específico con frecuencia induce la secreción de otras citocinas que influyen de forma importante en la regulación del otro tipo de respuesta. A pesar de ello, se ha intentado subdividir a las citocinas en las que participan en la respuesta inmunológica innata y las que lo hacen en la respuesta inmunológica adaptativa (Tabla 15-1). A lo largo del capítulo se explica cómo todas las citocinas pueden, eventualmente y de acuerdo con el microambiente y el antígeno, interactuar en todos los tipos de respuesta inmunológica.

Las interacciones mediadas por citocinas también están reguladas por la comunicación intracelular que depende de la transducción de señales por medio de receptores. Éstos, a su vez, son finamente regulados por su estructura terciaria, que depende del número y la clase de dominios extracelulares, transmembranales o citoplasmáticos.

Tabla 15-1. Principales citocinas asociadas con la respuesta inmunológica innata y adaptativa

Citocinas de la respuesta inmunológica innata	Citocinas de la respuesta inmunológica adaptativa
TNF	IFN-γ
IL-1	IL-4
IL-6	IL-5
IL-10	IL-10
IL-12	IL-13
IL-15	IL-17
IL-18	Quimiocinas
IL-23	
IL-27	
IFN tipo 1	
Quimiocinas	

booksmedicos.org

Estructura

La mayoría de las citocinas agrupadas dentro del término interleucinas (IL) pesan entre 8 y 26 kDa, con la única excepción de la IL-12 que pesa 75 kDa. La estructura terciaria de las citocinas es muy parecida y su clasificación se basa en la presencia de un conjunto de cuatro hélices α llamadas citocinas tipo 1. Estas alfa-hélices pueden ser de cadena larga (como en el caso de la IL-3 e IL-6), o bien de cadena corta (p. ej., en la IL-2 e IL-5), o estar presentes en forma de dímeros de cuatro hélices, según se observa en la IL-10 y el IFN-γ, todas ellas con una estructura β pequeña. Las citocinas tipo 2 están conformadas por tres hojas β; entre éstas se encuentran la IL-1β y el TNF-α. Además, existen citocinas que tienen características comunes a ambos tipos; tal es el caso particular de MIP-1β. Hasta la fecha se han descrito más de 100 citocinas diferentes, algunas de las cuales tienen mayor impacto médico debido a su función. Las quimiocinas son más pequeñas que las interleucinas, pues pesan entre 8 y 14 kDa y poseen de dos a seis cisteínas que generan puentes disulfuro internos en sitios muy conservados. El número y la localización de los dos primeros residuos conservados de cisteína dan lugar a su nomenclatura: las quimiocinas con un solo puente son las llamadas C; las de dos son las CC; una variedad en la que hay dos puentes disulfuro, pero con un residuo intermedio, se conoce como CXC y, por último, un cuarto tipo en el que hay tres residuos intermedios se denomina CX3C. Este último tipo de quimiocina posee además un dominio similar a mucina y un dominio hidrofóbico que le permite promover la adhesión celular a través de un mecanismo independiente a las integrinas. Muy recientemente se describió una nueva familia de quimiocinas, llamada CX, que se une a glucosaminoglicanos y tiene similitud de secuencia y estructura con CCL5 y CXCL12.

En la Tabla 15-2 se enlistan las citocinas de mayor impacto médico. Aunque más adelante se mencionan más de 100 diferentes citocinas descritas hasta la fecha, esta tabla tiene como objetivo resaltar la principal función de las citocinas que se describen en la fisiopatología de casi todas las enfermedades más frecuentes. En el capítulo se describe con detalle la enorme heterogeneidad de las funciones de las citocinas.

Tabla 15-2. Citocinas de relevancia clínica

IL-2
IFN-γ
Linfotoxina
TNF-α
GM-CSF
IL-3
IL-4
IL-5
IL-10
IL-13

Receptores

La acción de las citocinas, ya sean las interleucinas o las quimiocinas, inicia al unirse al receptor específico que expresan todos los leucocitos y muchas otras células. La afinidad de los receptores de citocinas es muy alta, alrededor de 10^{-10} a 10^{-15}, por lo que se requiere poca cantidad para saturar a su receptor. Los receptores de membrana para citocinas se agrupan en cinco grandes familias establecidas por sus homologías estructurales, que se expresan de forma extracelular y median la internalización de las señales inducidas por las citocinas. Se trata de la superfamilia de las inmunoglobulinas o familia IL-1/TLR (p. ej., IL-1R); la familia de receptores de hematopoyetinas, también llamados receptores de citocinas tipo 1 (como IL-2R); la familia de receptores de interferones conocidos como receptores de citocinas tipo 2 (p. ej., IFN-γR); la familia de receptores del TNF, o factor de crecimiento tumoral (p. ej., TNF-αR y CD40R), y la familia de receptores de quimiocinas (como IL-8).

Casi todos los receptores de citocinas pertenecen a la familia de receptores de hematopoyetinas (tipo 1) y de interferones (tipo 2), el segundo dominio externo de los receptores tipo 1 que no existe en los receptores tipo 2 (Figuras 15-1 y 15-1bis). La especificidad de unión de los receptores a su citocina está determinada por las variaciones en la estructura generados por cambios en algunos aminoácidos. Para estos dos tipos de receptores, la unión de la citocina al receptor induce la dimerización de las cadenas α y β, seguida de la unión de cinasas Jak a las regiones intracelulares de las cadenas dimerizadas; la autofosforilación de las Jak; una fosforilación mediada por pJak de tirosinas en las regiones intracelulares de las cadenas dimerizadas; la unión de STAT (del inglés *Signal Transducer and Activator of Transcription Protein*, o proteína transductora de señal y activadora de la transcripción) a las tirosinas fosforiladas; la fosforilación de STAT por Jak; la liberación de STAT de las regiones intracelulares de las cadenas del receptor; la formación de dímeros

booksmedicos.org

de STAT, y la migración de éstos al núcleo donde actúan como activadores de la transcripción de genes. La primera parte de la Figura 15-1 esquematiza de forma muy simple los eventos que se suscitan después de la unión de la citocina (IL-2 para el ejemplo) con su receptor.

La unión de una citocina a los receptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas hace que una secuencia intracelular en la cola intracitoplasmática, denominada TIR, se una a las cinasas IRAK, que eventualmente activan NF-38 kB o MAPk. Los receptores de la familia de TNF están formados por lo general por trímeros que contienen múltiples dominios externos conservados, son ricos en cisteínas y tienen una región intracitoplasmática que posee secuencias capaces de reclutar dominios de muerte llamados TRADD. La unión de las citocinas con este receptor activa y favorece la unión de proteínas TRAF, que eventualmente también activan NF-kB o MAPk. Los receptores de la familia para quimiocinas están conformados por estructuras con siete pasos transmembranales unidos a proteínas G.

En relación con la composición y las subunidades que conforman las diferentes familias de receptores hematopoyéticos o tipo I, existen claras diferencias que han permitido clasificarlas en tres grupos. Los que poseen una cadena γ común, los que poseen una cadena β común y los que poseen una subunidad gp130 común. En el caso del primer grupo, la cadena γ inicia el proceso de señalización. Dentro del primer grupo están, entre otros, los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. En el segundo grupo se encuentran los receptores para IL-5 y para GM-CSF, y en el tercer grupo se hallan los receptores para IL-6, IL-11, IL-27 y LIF (del inglés *Leukemia Inhibitory Factor*, o factor inhibidor de leucemia). La estructura esquemática de los diferentes tipos de receptor se muestra en las Figuras 15-2 y 15-3.

Sin embargo, más allá y de forma independiente de la estructura tanto de la citocina como de su receptor, se deben considerar los mecanismos de regulación de la acción de las citocinas, el aumento o la disminución de los receptores en la superficie de las células, la presencia de inhibidores específicos del receptor (p. ej., el antagonista sérico de IL-1R), lo mismo que de fragmentos solubles del receptor, que se generan por el corte del receptor anclado a la membrana por acción de las enzimas sobre la porción extracelular del receptor, lo cual deja funcional el sitio de unión a la citocina (p. ej. sIL-2R). La regulación de la acción de las citocinas no sólo se da mediante mecanismos fisiológicos de homeostasis, sino que existen otros mecanismos relacionados con intentos de diversos patógenos de *apagar* la respuesta

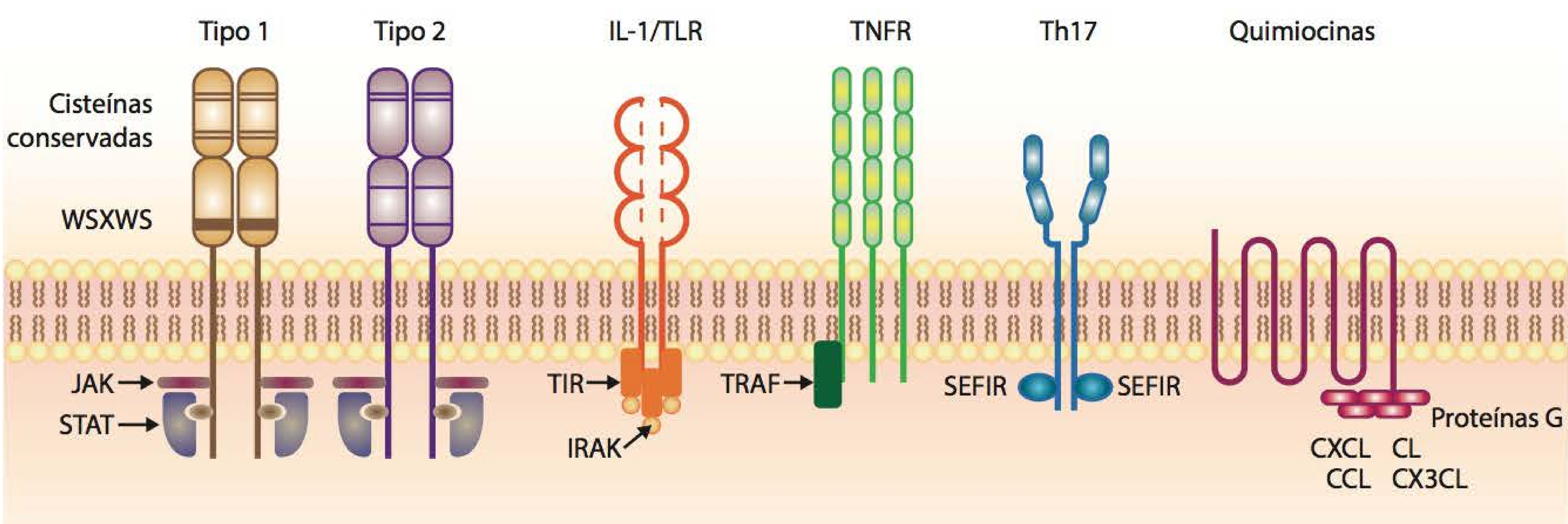


Figura 15-1. **Estructura de los diferentes tipos de familias de receptores de citocinas clasificados de acuerdo con sus homologías estructurales, y que se expresan en la superficie celular**

Los receptores tipo 1 contienen una o más copias de un dominio con dos residuos de cisteína conservados y una secuencia cercana a la membrana conformada por triptófano-serina-X-triptófano-serina (WSXWS); esta estructura permite que se unan a citocinas con cuatro alfa-hélices. Los receptores tipo 2 carecen de la secuencia WSXWS y una de sus dos cadenas es más corta en la región intracitoplásmica. Los receptores de la familia IL-1/TLR contienen un dominio extracelular similar a inmunoglobulina y un dominio de señalización Toll-IL-1R (TIR) intracitoplásmico; la cascada de señalización mediada por estos receptores es similar a la que se da a través de los *Toll-like* receptores o receptores TLR. Los receptores TNFR son trímeros conservados ricos en cisteínas en sus dominios extracelulares y un factor asociado con el receptor TNF intracitoplásmico (TRAF). Los receptores de Th17 carecen de cisteínas en sus dominios extracelulares y contienen en la región citoplásmica un dominio llamado SEFIR (SEF, por sus siglas en inglés *Similar Expression of Fibroblast Growth-Factor Genes*, e IR de *Interleukin 17 Receptor*). Los receptores de quimiocinas consisten en siete dominios alfa-hélice transmembranales unidos a proteína G en la cola intracitoplásmica que se desplazan hacia dentro y hacia fuera a través de la membrana, por lo que se les llama receptores serpentina. JAK (*Janus activated kinase*), STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), IRAK (*Interleukin-1 receptor-associated kinase*), TIR (*Toll/interleukin-1 receptor*).

booksmedicos.org



Figura 15-1 bis 1. **Estructura tridimensional del IFN-α**
El IFN-α posee considerable homología estructural con los otros tipos de IFN-αβ. La imagen es un ejemplo, pues la familia de IFN-α en realidad está integrada por 13 diferentes proteínas con 70 a 80% de identidad en la secuencia de aminoácidos entre ellas. Estos interferones son codificados por un solo *cluster* de genes en el cromosoma 9. Los conforman 165 aminoácidos y poseen dos puentes disulfuro entre las cisteínas 1-99 y la 29-139. Poseen cinco alfa-hélices que se empacan como un manojo helical. Los valores de constante de disociación entre los 13 diferentes tipos de IFN-α varían mucho en relación con su enlace con la cadena 2 del receptor para interferón, que para los IFN-α es la de mayor afinidad. Las diferencias en la afinidad de unión a la cadena 1 del receptor de interferón están dadas por el ángulo de la zona en la que se ancla el interferón. (PDB ID. 1ITF)



Figura 15-1 bis 2. **Estructura tridimensional del IFN-β**
El IFN-β sólo posee 35% de identidad en cuanto a su secuencia de aminoácidos en comparación con los IFN-α. Sin embargo, también está constituido por 166 aminoácidos y posee dos puentes disulfuro, uno entre la cisteína 31 y la cisteína 141, además de que está glucosilado en la asparagina 80. Esta glucosilación previene la agregación del IFN-β con otros interferones, pero debido a que posee un ion de zinc en la interfase entre dos de las hélices, es posible que existan dímeros de IFN-β. Este interferón no forma familia, es sólo una molécula característica, pero también se une inicialmente con la cadena 2 del receptor para interferón y luego recluta la cadena 1 del receptor para iniciar el proceso de señalización intracelular. La afinidad de la interacción entre el IFN-β y la cadena 1 del receptor es 100 veces mayor que la que se da para el IFN-α. La unión se realiza a través de un *cluster* de residuos aromáticos (tirosina 70 y fenilalanina 97) que se enlazan con la cadena lateral alifática en la lisina 118 del IFN-β, y con la tirosina 98 del receptor que se intercala con la metionina 110 y la lisina 118 del IFN-β. Este último es más potente que el IFN-α para inducir las vías apoptótica y antiproliferativa. (PDB ID. 1AU1)

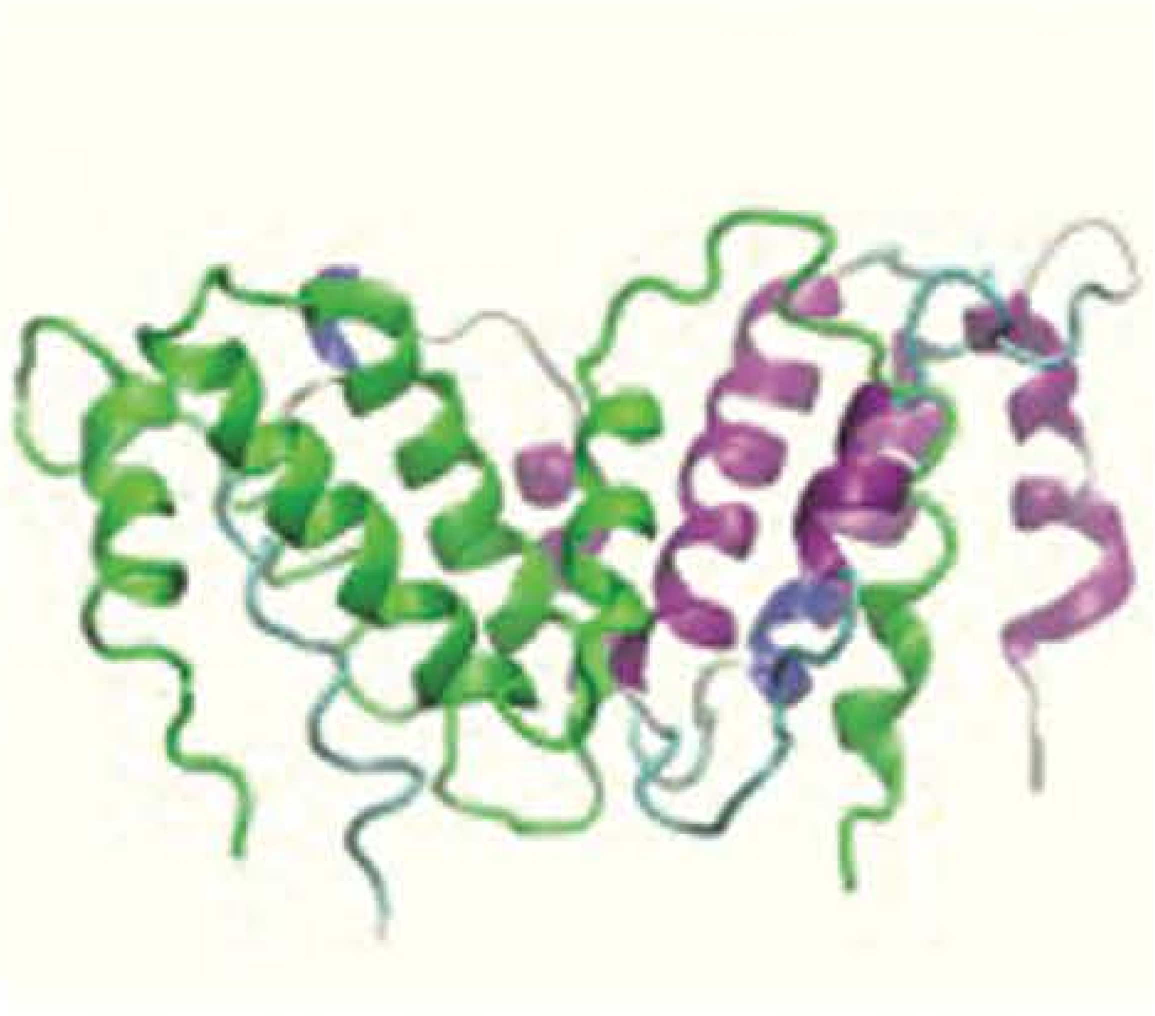


Figura 15-1 bis 3. **Estructura tridimensional del IFN-γ**
El IFN-γ es el único miembro de los interferones tipo II y se codifica en el cromosoma 12. El monómero está integrado por 143 aminoácidos que forman un centro compuesto por seis alfa-hélices y una porción carboxilo terminal linear en la que hay una zona que interactúa con heparan-sulfato. La unión con este último protege al interferón de la degradación por proteólisis. La forma biológica es un homodímero antiparalelo conformado por dos monómeros. El receptor consiste en un complejo constituido por dos cadenas α y dos cadenas β unidas a Jak1 y Jak2, respectivamente, que al unirse y fosforilarse traducen señales vía STAT. Esta citocina comparte propiedades estructurales y funcionales con la familia de la IL-10. (PDB ID. 1RFB)

booksmedicos.org



Figura 15-1 bis 4. Estructura tridimensional del TNF-α
El gen se localiza en el cromosoma 6 dentro de la zona del complejo mayor de histocompatibilidad. Existen dos formas; la transmembranal es un polipéptido homotrimérico de 233 aminoácidos que es procesado por una metaloproteinasa, llamada enzima convertidora de TNF-α, entre la alanina 76 y la valina 77, lo que genera la forma soluble que tiene 157 aminoácidos e interactúa con los receptores para TNF tipo 1, que pesan 75-80 kDa y TNF-2, que pesan 55-60 kDa. Al parecer, el receptor tipo 2 es preferencial para la forma transmembranal, además de que genera algunos efectos opuestos a los que induce el receptor tipo 1. El homotrímero de TNF soluble está formado por tres cadenas de 157 aminoácidos, pesa 51 kDa y tiene forma piramidal; cuando los homotrímeros reclutan al receptor tipo 2 integran, a su vez, un complejo trimérico que *engancha* con las hendiduras que se forman entre los monómeros de TNF, e induce respuestas inflamatorias a través de un dominio de factor citoplásmico asociado con el receptor (TRAF2) presente en la cola citoplásmica. Cuando el receptor reclutado es el tipo 1 se reclutan proteínas inductoras de apoptosis a través de *dominios de muerte* (TRADD y FADD) presentes en su cola citoplásmica. El sitio de unión de los receptores con el ligando es un dominio extracelular altamente conservado de 60-80 kDa que favorece el ensamble de los trímeros. La región aminoterminal del receptor tipo 2, en especial entre los aminoácidos 10 a 54, es esencial para permitir la unión del TNF con el receptor. (PDB ID. 3ALQ)

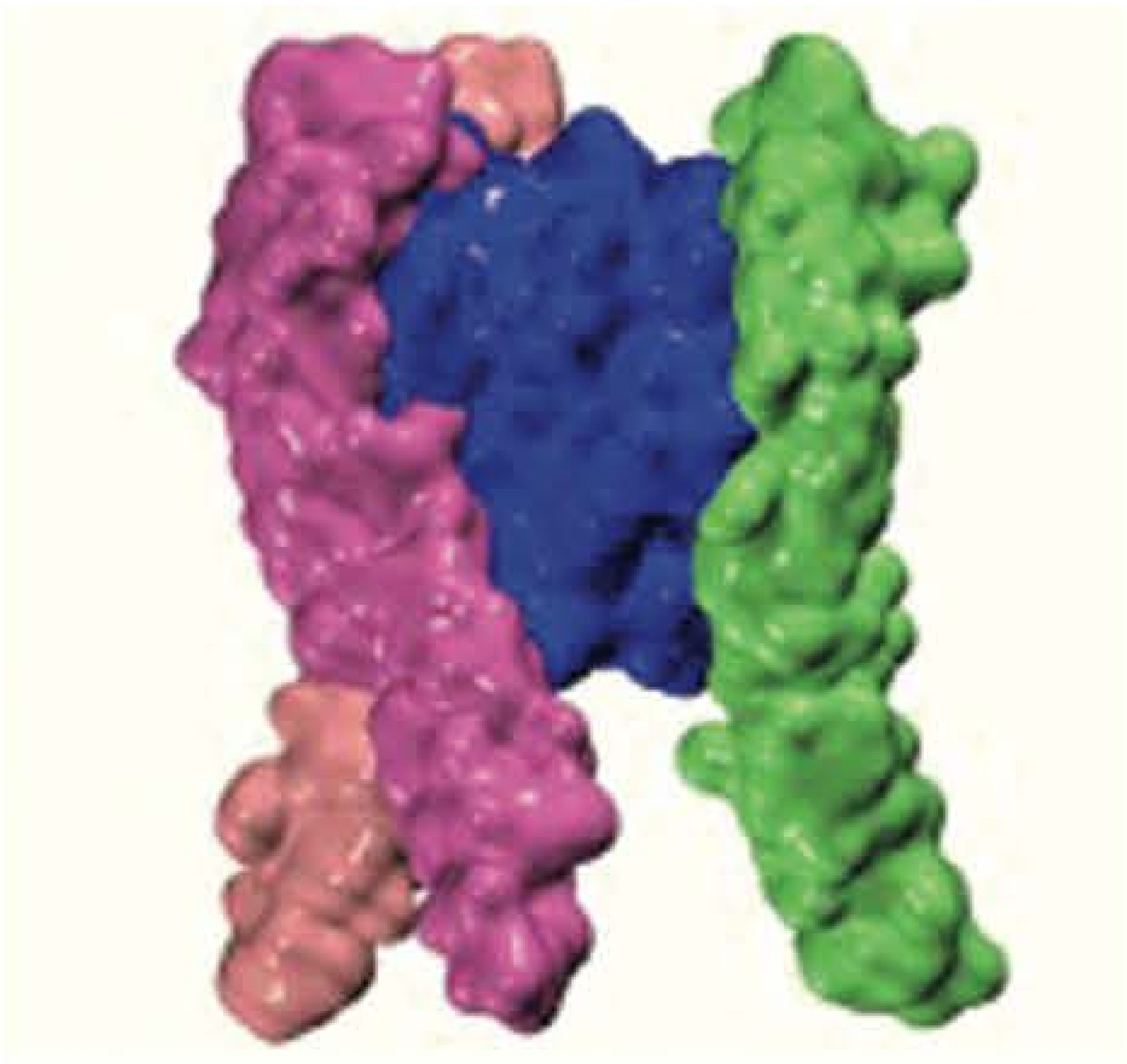


Figura 15-1 bis 5. Estructura tridimensional del complejo integrado por la forma soluble del TNF y los receptores tipo 1 y tipo 2 del TNF
En azul se observa el TNF y en violeta, naranja y verde se observan a los trímeros de los receptores, ya sean del tipo 1 o 2. Los receptores tipos 1 y 2 son proteínas transmembranales tipo I que comparten algunas características estructurales en sus dominios extracelulares. Son moléculas alargadas de 434 aminoácidos en el caso del TNFR1 y de 439 aminoácidos para el TNFR2, compuestos por repeticiones de un dominio extracelular de 40 aminoácidos que contienen seis residuos de cisteína que forman tres uniones disulfuro. El receptor tipo 1 es expresado por prácticamente todas las células y se activa tanto por los trímeros de TNF transmembranal como por los trímeros de forma soluble, mientras que el tipo 2 se expresa sobre todo en células inmunológicas y se une sólo a las formas triméricas de TNF α/β transmembranal. Los llamados receptores para formas solubles de TNF constituyen una familia de 27 miembros. El TNFR1 y el TNFR2 son algunos de esos miembros; ambos se pueden encontrar en forma soluble. Se ha observado que los linfocitos Treg expresan TNFR2 y regulan a la baja los efectos proinflamatorios mediados por la unión TNF-TNFR1. Por último, cabe mencionar que el sistema TNF y su receptor constituyen un binomio muy plástico de señalización que depende de la célula en la que se produce la unión ligando-receptor y el entorno en el que se genera. (PDB ID. 3ALQ)

inmunológica mediada por citocinas. Así, se han descrito virus que codifican las proteínas solubles que *secuestran* citocinas circulantes.

Con fines didácticos se ha propuesto que las citocinas secretadas por células dendríticas, macrófagos y mastocitos son mediadoras y reguladoras de la respuesta inmunológica innata y del proceso de inflamación. También se propuso que las citocinas secretadas por linfocitos T, en especial los linfocitos Th, median y regulan la respuesta inmunológica adaptativa, así como la diferenciación de los linfocitos T y B, y que otras citocinas sólo tienen una función como factores de crecimiento para precursores de células hematopoyéticas, las cuales favorecen y regulan la generación y liberación al torrente sanguíneo de diferentes tipos celulares a partir de la médula ósea. Esta clasificación no es absoluta por las propiedades de pleiotropismo y redundancia que presentan todas las citocinas; sin embargo, es evidente que define la magnitud y la naturaleza de la respuesta inmunológica (véase Recuadro 15-1).

Aunque la clasificación canónica de las citocinas incluye las interleucinas, los interferones, los factores de crecimiento y las quimiocinas, otros factores como el análisis estructural y funcional, y el tipo de receptor al que se unen, han modificado dicha clasificación. La Tabla 15-3 describe las citocinas más estudiadas en relación con la respuesta inmunológica, y presenta una lista de todas las citocinas definidas con claridad hasta la fecha. Las citocinas se agrupan como miembros de alguna familia en aquellos casos en que,

booksmedicos.org

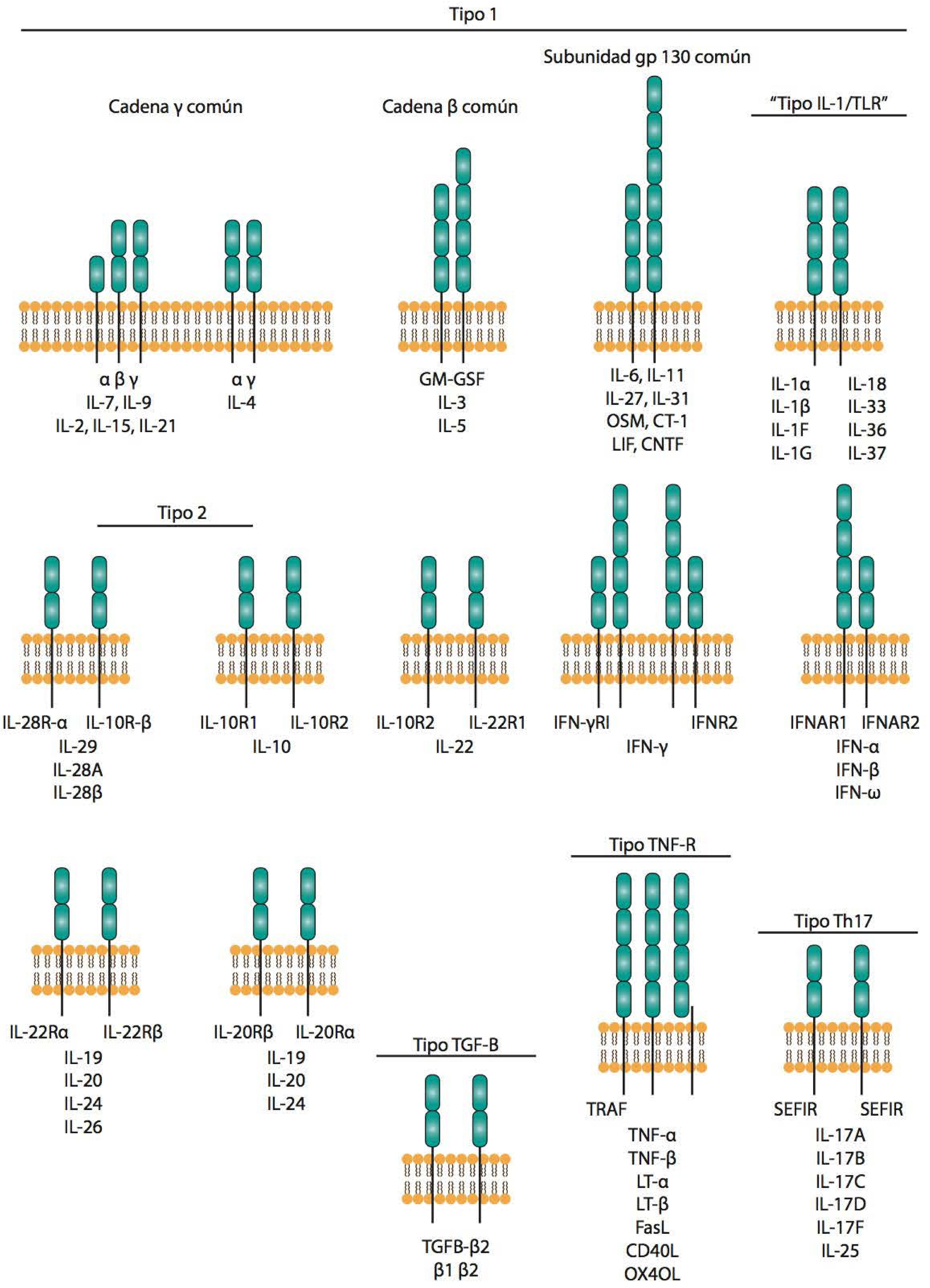


Figura 15-2. Representación esquemática de los diferentes tipos de receptores basada en el tipo de cadena que los conforman y enumeración de las citocinas que los reconocen

La aparente similitud estructural de las cadenas de los receptores *vs.* la especificidad de las citocinas que reconocen, está dada por el dominio terminal extracelular de las cadenas que conforman al receptor. El acoplamiento de las subunidades de cada receptor induce cambios en su estructura tridimensional que son reconocidos por las citocinas.

booksmedicos.org

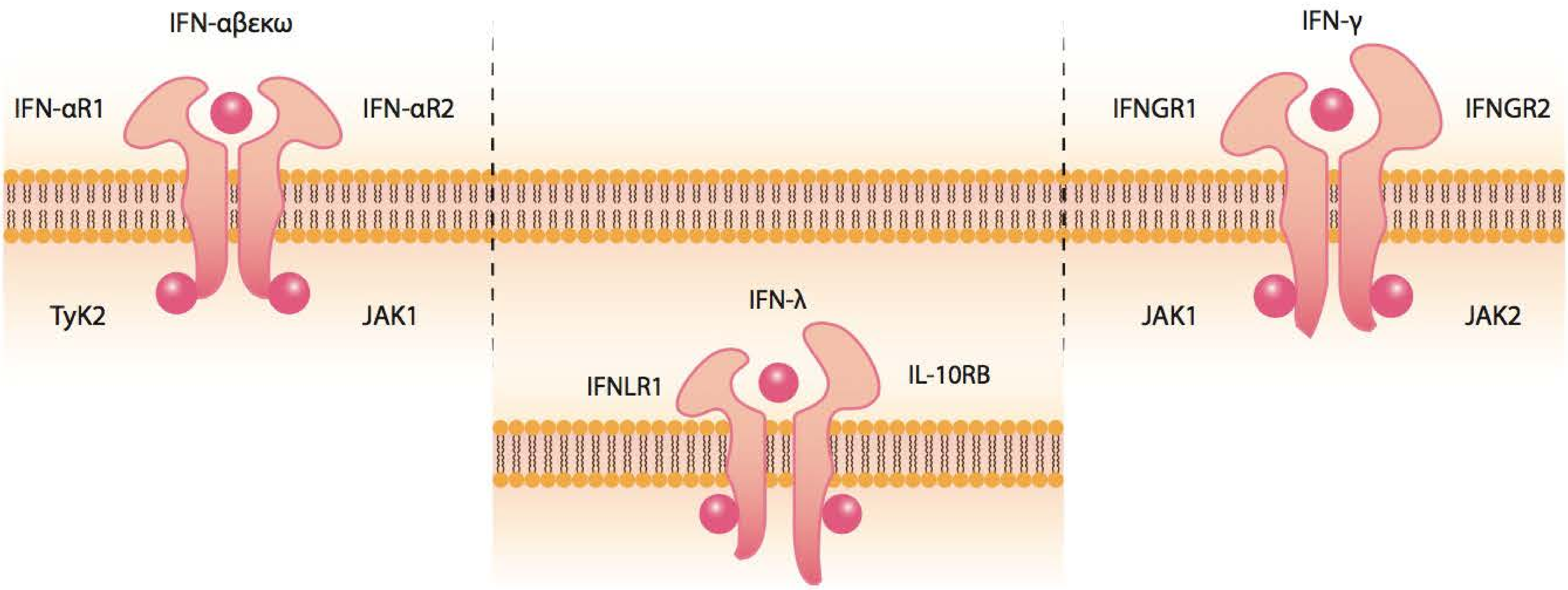


Figura 15-3. Representación de las diferencias en la conformación de los receptores específicos de tres diferentes clases de interferón A la izquierda interferones tipo 1, a la derecha interferón tipo 2 y al centro interferones tipo 3. TyK2 = *Tyrosine kinase 2.*

RECUADRO 15-1. PLEIOTROPISMO DE LAS CITOCINAS

La función de cada una de las citocinas varía muchísimo según el órgano *blanco*. No es posible enumerar todas las diferentes funciones, pero un ejemplo para hacerlo es el factor de necrosis tumoral o TNF, el cual es sintetizado por macrófagos, neutrófilos, mastocitos, células NK, linfocitos T activados, linfocitos B, células endoteliales, células de músculo liso y queratinocitos. Casi todo el TNF-α permanece unido a la membrana celular y la acción de proteasa extracelulares lo divide y libera la forma libre a la circulación. Cuando alguna de estas células se activa, secreta, entre otras muchas citocinas, TNF. Si esta citocina actúa sobre fibroblastos favorecerá los procesos de cicatrización; si actúa sobre los adipocitos favorecerá la pérdida de peso; si actúa sobre neutrófilos aumentará su expresión de moléculas de adhesión; si actúa sobre el hígado favorecerá la secreción de proteínas de respuesta de fase aguda; si actúa sobre el endotelio vascular favorecerá la adhesión de linfocitos, la secreción de prostaglandina PGI, la síntesis de factores de la coagulación y el desarrollo de falla orgánica; si actúa sobre el cerebro favorecerá el desarrollo de fiebre, pérdida del apetito, sueño y la secreción de hormona corticotrópica, y también activa a eosinófilos y polimorfonucleares; si actúa sobre linfocitos Th0 activados favorecerá su diferenciación a linfocitos Th22; si actúa sobre músculo favorecerá la ruptura de proteínas. Además, tiene efectos sinérgicos con la IL-1b, la IL-6 y los interferones tipo 1. Sin embargo, cuando se altera la señalización mediada por su receptor específico, el TNFR, se producen muchas enfermedades inflamatorias que incluyen algunos tipos de artritis o la enfermedad inflamatoria del intestino (desde enfermedad de Crohn hasta colitis ulcerativa crónica específica. En la actualidad se han descrito 19 miembros de la superfamilia de TNF (llamados TNFSF) y 29 receptores de la superfamilia de TNFR (conocidos como TNFRSF), y también las modificaciones postraslacionales de las proteínas relacionadas con la cascada de señalización. Estas enormes diferencias en la actividad realzan la importancia de la regulación de la transducción de señales mediada por TNF, de la que hasta la fecha se sabe muy poco. El ejemplo más simple es la bien caracterizada posibilidad de que se induzca sobrevivencia o muerte celular cuando el TNF se une al receptor TNFR1, según se observa en la Figura 15-1-1.

Lo anterior permite explicar, al menos en forma parcial, la relevancia de entender cómo la regulación o, peor aún, la manipulación de las citocinas y sus receptores puede tener efectos benéficos o letales en los pacientes. Hace poco se enlistó una serie de enfermedades (esclerosis múltiple, sepsis, *shock* séptico, enfermedades respiratorias, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo 1) para las que todavía no se autoriza el uso de anticuerpos que inhiben el TNF, ya que en algunos casos la mejoría es insignifi-

(*continúa*)

booksmedicos.org

Recuadro 15-1. Pleiotropismo de las citocinas (*continuación*)

cante y en otros hay exacerbación de la enfermedad. En conclusión, la muy compleja red de acciones de las citocinas sobre órganos, tejidos, poblaciones celulares y células tutipotenciales debe alertar sobre su manipulación, pues día con día se describen nuevas citocinas, ya sea derivadas de nuevas subpoblaciones celulares o bien de poblaciones celulares conocidas, que bajo diferentes estímulos secretan citocinas que se desconocían o activan vías de señalización con funciones desconocidas. Así, este año se describió por primera vez la relación de CXCR3 y su ligando CXCL10 (otros ligandos de este receptor son CXCL4, CXCL9, CXCL11 y CXCL13) con el dolor de cáncer óseo a través de las vías de PI3K/Akt y RAF/MEK/ERK. El uso de inhibidores específicos de PI3K o de MERK tuvieron efectos terapéuticos benéficos.

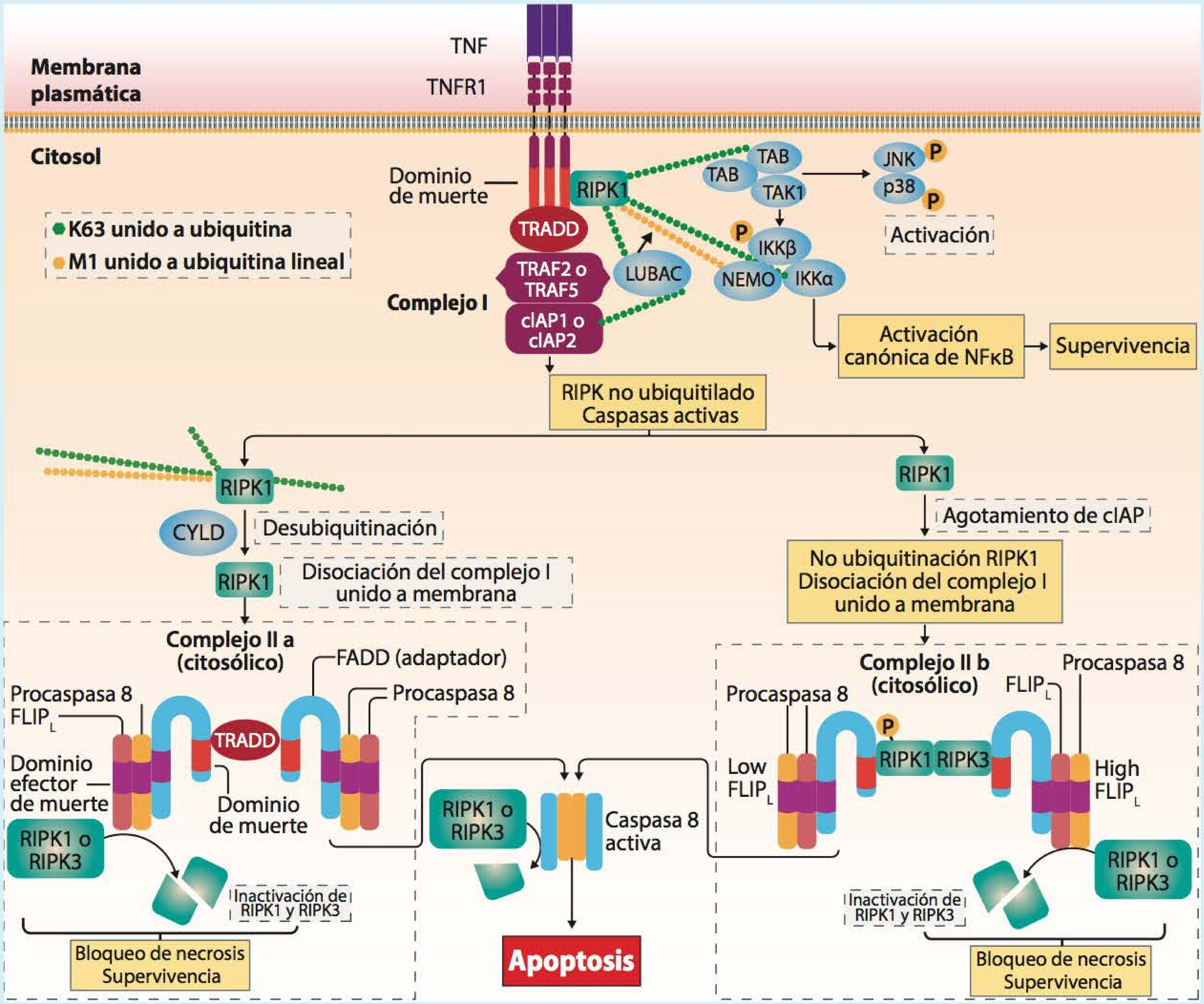


Figura 15-1-. Esquematización de la complejidad de las vías de señalización mediadas por la unión ligando-receptor, utilizando como ejemplo el TNF. Como se puede observar la función y el producto final de cada vía puede ser similar o distinto dependiendo de los niveles celulares de moléculas reguladoras con las que interactúe. Hasta la fecha, se desconoce qué regula dichos niveles, sin embargo, el concepto de pleiotropismo sugiere que las citocinas que se encuentran en el entorno son las responsables de esta regulación. RIPK1: *Receptor (TNFRSF)-Interacting Serine-Threonine Kinase 1.* RIPK3: *Receptor (TNFRSF)-Interacting Serine-Threonine Kinase 3.* TAB: TAK1-binding protein. LUBAC: linear ubiquitin (Ub) chain assembly complex. NEMO: NF-kappaB-essential modulator. IKKβ: *inhibitor of NF-κB kinase* β. IKKα: *inhibitor of NF-κB kinase* α. TAK1: *TGF*β*-activated kinase.* JNK: *un amino-terminal kinases. p38: P38 mitogen-activated protein kinase.* CYLD: *cylindromatosis.* TRADD: *TNFRSF1A-Associated Via Death Domain.* FLIP: *FLICE inhibitory protein.* cIAP1: *cellular inhibitor of apoptosis 1.* cIAP2: *cellular inhibitor of apoptosis 2.* TRAF2: *TNF receptor associated factor 2.* TRAF5: *TNF receptor associated factor 5.* FADD: *Fas-Associated protein with Death Domain.*

booksmedicos.org

estructural o funcionalmente, así se ha considerado. La agrupación en familias habla de diferenciación de funciones, ya que las modificaciones que han dado pie a la integración de grupos semejantes derivan de transformaciones relacionadas con cambios micro y macroambientales en el entorno del hospedero.

La Tabla 15-3 lista las restantes familias de moléculas que, por sus características estructurales o alguna particularidad funcional, también se consideran citocinas. Parecería que las moléculas de esta tabla no tienen relación directa con lo que en la actualidad se define como respuesta inmunológica; sin embargo, cada vez se acumula mayor evidencia de que muchas de estas moléculas también poseen, al menos, efectos reguladores sobre las células inmunológicas. Un ejemplo es la inhibición por Noggin, proteína secretada en el sistema vascular, que inhibe la unión de las proteínas morfogenéticas de hueso con su receptor de la secreción de IL-2 en linfocitos T.

Interleucinas

Apenas durante el siglo pasado se clasificó la primera citocina; a partir de entonces se ha descrito gran

Tabla 15-3. Citocinas más estudiadas en relación con la respuesta inmunológica

Citocina	Otro nombre	Quién la produce
Familia de la interleucina 1		
IL-1F1	Interleucina 1a	Macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, hepatocitos
IL-1F2	Interleucina 1b	Macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, hepatocitos
IL-1F3	Antagonista del receptor de interleucina 1	Macrófagos, monocitos, fibroblastos, neutrófilos, queratinocitos, células epiteliales, células endoteliales
IL-1F4	Interleucina 18	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, células de Kupffer, queratinocitos, condrocitos, osteoblastos, fibroblastos sinoviales Células adrenales, astrocitos
IL-1F5	Interleucina 36 RA	Queratinocitos
IL-1F6	Interleucina 36a	Piel, monocitos
IL-1F7	Interleucina 37	Monocitos, células dendríticas, células epiteliales, células plasmáticas de amígdalas
IL-1F8	Interleucina 36b	Piel, monocitos
IL-1F9	Interleucina 36y	Piel, monocitos
IL-1F10	Interleucina 38	Piel, bazo, amígdalas, linfocitos B, células de timo
IL-1F11	Interleucina 33	Células endoteliales, células somáticas, células necróticas, nuocitos
Interleucina 2		Linfocitos T $CD4^+$, $CD8^+$, células dendríticas, células NK, células NKT
Interleucina 3		Linfocitos T, macrófagos, células NK, mastocitos, eosinófilos, células de estroma de médula ósea
Interleucina 4		Linfocitos Th2, mastocitos, basófilos, eosinófilos, células de estroma de médula ósea, linfocitos NKT
Interleucina 5		Linfocitos Th2, eosinófilos, mastocitos, células NK, células NKT, linfocitos placas de Peyer, linfocitos Tgd

(continúa)

booksmedicos.org

Tabla 15-3. Citocinas más estudiadas en relación con la respuesta inmunológica (*continuación*)

Citocina	Otro nombre	Quién la produce
Familia de la interleucina 6		Linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, monocitos, fibroblastos, células de estroma de médula ósea
Interleucina 6		Linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, monocitos, fibroblastos, células de estroma de médula ósea
Oncostatina M		Linfocitos polimorfonucleares
Factor neutrófico ciliar		
LIF	Factor inhibidor de leucemia	Células tutipotenciales embrionarias
Interleucina 7		Fibroblastos, células estroma de médula ósea, células epiteliales, queratinocitos, células dendríticas, linfocitos B, monocitos, macrófagos
Familia de la interleucina 8		
Interleucina 8	CXCL8	Fibroblastos, células endoteliales, hepatocitos, astrocitos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, queratinocitos, células epiteliales, condrocitos
IP-10	CXCL10, IP-10	Monocitos, células endoteliales, fibroblastos
GRO α	CXCL1, NAP-3	Macrófagos, neutrófilos, células epiteliales, células melanoma
GRO β	CXCL2	Monocitos, macrófagos
GRO γ	CXCL3	Monocitos
ENA-78	CXCL5	Células epiteliales, eosinófilos
NAP-2	CXCL7	Plaquetas
PF-4	CXCL4	Plaquetas
Interleucina 9		Linfocitos Th2, linfocitos Th9, mastocitos, eosinófilos
Familia de la interleucina 10		
Interleucina 10		Macrófagos, linfocitos Treg, Tr1, linfocitos Th2, linfocitos B, células NK, queratinocitos, células dendríticas, mastocitos
Interleucina 19		Macrófagos, células dendríticas, monocitos, queratinocitos, linfocitos B, células epiteliales de vías aéreas
Interleucina 20		Queratinocitos, monocitos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales
Interleucina 22		Linfocitos Th17, células NKT, macrófagos, células Th22
Interleucina 24		Linfocitos T, melanocitos, queratinocitos, monocitos
Interleucina 26		Linfocitos Th17, monocitos, mastocitos, células NKT, linfocitos T de memoria
Subfamilia del interferón lambda		
Interleucina 28A/28B	Interferón tipo 3	Células dendríticas derivadas de monocitos
Interleucina 29/28B	Interferón tipo 3	Células dendríticas derivadas de monocitos
Interleucina 11		Fibroblastos de estroma de médula ósea, células epiteliales, células endoteliales, osteoblastos, sinoviocitos, células vasculares de músculo liso

(*continúa*)

booksmedicos.org

Tabla 15-3. Citocinas más estudiadas en relación con la respuesta inmunológica (*continuación*)

Citocina	Otro nombre	Quién la produce
Familia de la interleucina 12		Macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, neutrófilos, monocitos, microglía
Interleucina 23		Células dendríticas, macrófagos
Interleucina 27		Células dendríticas, macrófagos, células presentadoras de antígeno
Interleucina 35		Linfocitos Treg, células endoteliales, células músculo liso, monocitos
Interleucina 13		Linfocitos Th2, linfocitos NKT, mastocitos, basófilos, eosinófilos
Interleucina 14	Alfa taxilina, HMW-BCGF	Células tumorales T, linfocitos B, linfocitos T
Interleucina 15		Macrófagos, monocitos, linfocitos TCD4 activados, células epiteliales, hígado, pulmón, placenta, células musculoesqueléticas, queratinocitos
Interleucina 16	LCF	Linfocitos T CD8⁺, mastocitos, eosinófilos, células epiteliales, células dendríticas, fibroblastos
Interleucina 17A		Linfocitos Th17, linfocitos T CD8⁺, linfocito Tgd, células NK, células NKT, neutrófilos
Interleucina 17B		Células neuronales, condrocitos, células de intestino delgado, de páncreas, de próstata, de estómago, de ovario, de colon
Interleucina 17C		Algunas células inmunológicas
Interleucina		Linfocitos B en reposo, linfocitos T en reposo, cerebro, tejido adiposo, corazón, páncreas, pulmón, músculo esquelético, médula ósea, placenta, timo, riñón
Interleucina 17E	Interleucina 25	Linfocitos Th2, mastocitos, eosinófilos, macrófagos, basófilos de individuos atópicos, células epiteliales de mucosas
Interleucina 17F		Linfocitos Th17, linfocitos T CD8⁺, células NK, células NKT, neutrófilos
Interleucina 21		Linfocitos Th2, linfocitos Th17, linfocitos Tfh, células NKT
Interleucina 23		Macrófagos, células dendríticas de piel, mucosa intestinal, pulmones
Interleucina 27		Macrófagos, células dendríticas, células epiteliales
Interleucina 30	IL-27A, subunidad p38 de IL-27	Células dendríticas
Interleucina 31		Linfocitos Th2, linfocitos T CD8⁺
Interleucina 32		Linfocitos Th2, monocitos, macrófagos, células NK, fibroblastos, células epiteliales
Interleucina 34		Células de bazo, hepatocitos, células de timo, células de intestino, células de colon, células de pulmón, células de riñón, células de corazón
Interleucina 35		Linfocitos Treg

(*continúa*)

booksmedicos.org

Tabla 15-3. Citocinas más estudiadas en relación con la respuesta inmunológica *(continuación)*

Citocina	Otro nombre	Quién la produce
Familia del interferón alfa	Interferón tipo 1	Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
IFNA1		Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
IFNA2		Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
IFNA4		Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
IFNA5		Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
IFNA6		Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
IFNA7		Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
IFNA8		Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
IFNA10		Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
IFNA13		Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
IFNA14		Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
IFNA16		Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
IFNA17		Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
IFNA21		Monocitos, macrófagos, células linfoblastoides, fibroblastos
INF-β	Interferón tipo 1	Fibroblastos
INF-γ	Interferón tipo 2	Células NK, células NKT, linfocitos Th1, linfocitos T $CD8^+$, linfocitos B
Familia del factor de necrosis tumoral		
TNF-α		Macrófagos, células NK, linfocitos T
TNF-β		Macrófagos, linfocitos T, células NK
Linfotoxina a1/b2		Linfocitos T, linfocitos B
Linfotoxina a		Linfocitos T, linfocitos B
LIGHT		Linfocitos T, monocitos, células NK, células dendríticas
CD27L/CD70		Linfocitos T, linfocitos B, células NK, células tutipotenciales de médula ósea
4-1BBL		Linfocitos B, macrófagos, células dendríticas
FasL		Linfocitos T, células de estroma
OX40L		Macrófagos, linfocitos B, células dendríticas, células NK, células epiteliales
AITRL/GITRL	TNFSF18	Linfocitos T, células endoteliales
TL1A	TNFSF15	Células endoteliales, células mieloides, linfocitos T
CD30L		Linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas
TRAIL	TNFSF10	Linfocitos T, monocitos, la mayoría de células
RANKL/OPG-L/TRANCE		Linfocitos T, linfocitos B
BTLA	CD272	Linfocitos B, linfocitos Th1

(continúa)

booksmedicos.org

Tabla 15-3. Citocinas más estudiadas en relación con la respuesta inmunológica (*continuación*)

Citocina	Otro nombre	Quién la produce
GITRL		Células dendríticas, linfocitos B
BAFF	Factor activador de células b	Macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, astrocitos
APRIL		Linfocitos T
TWEAK		Macrófagos
CD40L		Linfocitos T, mastocitos
EDA A1		Células dentales, células epiteliales de órganos ectodérmicos
EDA A2		
Precursor de proteína amiloide b	APP	
NGF		
BD-NF		
NT-3		
PGRN		
PCD GF		
Familia del factor transformante de crecimiento β	TGF beta	
Subfamilia de factor transformante de crecimiento β		Plaquetas, linfocitos Treg
Factor de crecimien-to β		Plaquetas, linfocitos Treg
Factor de crecimiento β1	LAP	Plaquetas, linfocitos Treg
β		Plaquetas, linfocitos Treg
Factor de crecimiento β1, β2		Plaquetas, linfocitos Treg
Factor de crecimiento β 1/1.2		Plaquetas, linfocitos Treg
Factor de crecimiento β2		Plaquetas, linfocitos Treg
Factor de crecimiento β 2/1.2		Plaquetas, linfocitos Treg
Factor de crecimiento β3		Plaquetas, linfocitos Treg
Factor de crecimiento β5		Plaquetas, linfocitos Treg
Subfamilia de proteí-nas morfogenéticas de hueso	BMP	Plaquetas, linfocitos Treg

(*continúa*)

booksmedicos.org

Tabla 15-3. Citocinas más estudiadas en relación con la respuesta inmunológica (*continuación*)

Citocina	Otro nombre	Quién la produce
BMP1/PCP		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP-2		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP2/BMP-4		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP2/BMP6		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP2/BMP7		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP2A		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP3		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP4		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP4/BMP7		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP5		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP6		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP7		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP8		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP8A		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP8B		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP9		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP10		Plaquetas, linfocitos Treg
BMP15/GDF9B		Plaquetas, linfocitos Treg
Decapentaplegia	DPP	
Subfamilia de factores neurotróficos derivados de la glía		
Artemina	Neublastina	Células de la glía
Neurturina		Neuronas
Persefina		Neuronas colinérgicas
GDNF		Células de estroma de placenta, neuronas, células de la glía
Subfamilia de activinas/inhibinas		
bA-A		Gónadas, glándula pituitaria, placenta, células de Sertoli
bA-B		Gónadas, glándula pituitaria, placenta, células de Sertoli
bB-B		Gónadas, glándula pituitaria, placenta, células de Sertoli
bB-C		Gónadas, glándula pituitaria, placenta, células de Sertoli
bA-C		Gónadas, glándula pituitaria, placenta, células de Sertoli
E		Gónadas, glándula pituitaria, placenta, células de Sertoli
a/bA		Gónadas, glándula pituitaria, placenta, células de Sertoli
a/bB		Gónadas, glándula pituitaria, placenta, células de Sertoli
Subfamilia de Smad		
Smad1		

(*continúa*)

booksmedicos.org

Tabla 15-3. Citocinas más estudiadas en relación con la respuesta inmunológica (*continuación*)

Citocina	Otro nombre	Quién la produce
Smad2		
Smad3		
Smad4		
Smad5		
Smad7		
Smad8		
Smad9		
Smad1/5		
Smad2/3		
Superfamilia de otros ligandos de factor transformante de crecimiento b		
Lefty		
Lefty-1		
Lefty-2		
Lefty-A		
MIS	AMH	
Nodal		
SCUBE3		
Superfamilia de moduladores de TGF-β		
BAMBI/NMA		
beta-TrCP1/BTRC		
BMP-1/PCP		
Caronte		
Cerberus 1		
Chordin		
Chordin-like 1/CHR-DL1		
Chordin-like 2/CHR-DL2		
COCO		
CRIM1		
Cripto	TDGF-1	
Crossveinless-2/CV-2		
Cryptic		
DAN		
Decorin		Matriz extracelular, cartílago
Dermatopontin		Matriz extracelular, fibroblastos

(*continúa*)

booksmedicos.org

Tabla 15-3. Citocinas más estudiadas en relación con la respuesta inmunológica (*continuación*)

Citocina	Otro nombre	Quién la produce
FBXW7/Cdc4		
Follistatin		
Follistatin-like 4/FSTL4		
Follistatin-related Gene Protein/FLRG		
GASP		
1/WFIKKNRP		
GASP-2/WFIKKN		
GFR alpha-like		
Gremlin		
IGSF1		
Nicalin	Nicastrin-like protein	Células de páncreas, células musculoesqueléticas, cardiomiocitos
Noggin	BMP inhibitor	
NOMO		
PRDC/GREM2		
SOST/Sclerostin		
TAZ/WWTR1		
Latent TGF-beta bp1		
Latent TGF-beta bp2/ LTBP-2		
Latent TGF-beta bp4		
TGIF1		
TMEFF1/Tomoregulin-1		
TSG		
Tsukushi/TSK		
USP9x		
Vasorin/SLIT-like 2		
Osteoprotegerina	TNFRSF11B, OCIF	Células tutipotenciales de mesénquima
Stem Cell Factor	SCF	Células tutipotenciales embrionarias
Factor de estimulación de colonias de granulocitos	G-CSF	Células endoteliales, macrófagos
Factor de estimulación de colonias de granulocitos y monocitos	GM-CSF	Macrófagos, células T, mastocitos, fibroblastos, células endoteliales, células NK

booksmedicos.org

cantidad de nuevos miembros de esta familia, que tienen numerosas funciones biológicas. Estas moléculas se utilizaron para diferenciar las subpoblaciones de linfocitos Th, ya que se observó que cada una de estas poblaciones celulares tiene un perfil de secreción de citocinas característico. En la actualidad se reconocen al menos seis diferentes subpoblaciones de linfocitos Th (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 y Tfh) mismas que derivan de un linfocito T *naïve* pero que promueven diferentes respuestas inflamatorias. La Tabla 15-4 muestra en forma de resumen una lista de citocinas que al actuar sobre un linfocito TCD4^{+} *naïve* inducen su diferenciación hacia alguna de distintas subpoblaciones de linfocitos T cooperadores que se han descrito hasta la fecha. También se mencionan las principales citocinas que el linfocito T ya diferenciado secreta, y la función inmunológica principal del linfocito diferenciado. Las citocinas inductoras de diferenciación son producto de la activación del sistema inmunológico innato a través de una red mediada por células dendríticas; es importante precisar que la diferenciación del linfocito T CD4 *naïve* puede iniciarse por adenosina o histamina, que también son productos liberados por mastocitos y basófilos al ser degranulados como respuesta a IgE, factores de la cascada de complemento o citocinas inflamatorias.

En seguida se hace una breve descripción de las funciones más relevantes de cada una de las diferentes interleucinas.

Tabla 15-4. Interleucinas, interferones y quimiocinas

Interleucinas	Función principal
Interleucina 1	Promueve la inflamación, pirógeno endógeno
Interleucina 2	Induce la proliferación de linfocitos B, T y NK Estimula la activación de linfocitos B Promueve la tolerancia
Interleucina 3	Induce el crecimiento de mastocitos Promueve respuestas antiparasitarias de mastocitos y basófilos
Interleucina 4	Promueve respuestas humorales Favorece la diferenciación de subpoblaciones de linfocitos T
Interleucina 5	Promueve la diferenciación y la quimiotaxis de eosinófilos Favorece la liberación de histamina por mastocitos
Interleucina 6	Promueve la inflamación y la hematopoyesis Estimula la diferenciación de linfocitos B y linfocitos T
Interleucina 7	Favorece el desarrollo de linfocitos B y linfocitos T Estimula la generación y el mantenimiento de linfocitos T de memoria
Interleucina 10	Ejerce función inmunosupresora sobre linfocitos T Reduce la inflamación
Interleucina 12	Estimula la diferenciación de subpoblaciones de linfocitos T Induce la producción de interferón gamma Promueve la actividad citotóxica de linfocitos T citotóxicos Promueve la actividad citotóxica de linfocitos NK
Interleucina 15	Estimula la proliferación de linfocitos Tγδ y de linfocitos NK Estimula la proliferación de mastocitos Promueve la activación y diferenciación de linfocitos T
Interleucina 17	Promueve la inflamación
Interferones	
Interferones tipo 1	Promueven la inflamación Tienen efecto antiviral y antiproliferativo

(*continúa*)

booksmedicos.org

Tabla 15-4. Interleucinas, interferones y quimiocinas (*continuación*)

Interleucinas	Función principal
Interferón tipo 2	Promueven la inflamación Tienen efecto antiviral y antiproliferativo Estimula la diferenciación de subpoblaciones de linfocitos T Activa los macrófagos
Quimiocinas	
CCL 2	Quimioatractante de monocitos
CCL 4	Quimioatractante de monocitos, macrófagos, y linfocitos B y T *naïve*
CXCL6	Quimioatractante de neutrófilos y linfocitos NK
CXCL 8	Quimioatractante de neutrófilos, basófilos y mastocitos Se considera un mediador proinflamatorio Promueve la angiogénesis
CXCL 12	Quimioatractante de células dendríticas
Otros	
Factor de necrosis tumoral	Activa la síntesis de interleucina 1 y 6 Favorece la activación y la adhesión de plaquetas Activa el endotelio vascular y favorece la liberación de óxido nítrico Activa los linfocitos B y linfocitos T
Linfotoxina	Acciones similares a las del factor de necrosis tumoral Promueve la formación de órganos linfoides secundarios
Factor activador de células B	Favorece el desarrollo de linfocitos B
Stem cell factor	Promueve la diferenciación de células tutipotenciales
Factor transformador de crecimiento beta	Ejerce funciones inmunosupresoras Promueve la diferenciación de subpoblaciones de linfocitos T Quimioatractante para linfocitos T, monocitos y neutrófilos

PRINCIPALES EFECTOS INMUNORREGULADORES DE LAS INTERLEUCINAS

IL-1

La IL-1 participa en la diferenciación de linfocitos T *naïve* hacia los diferentes perfiles. También influye en la diferenciación de los linfocitos Treg que son $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ seleccionados en el timo y los Treg tipo 1 (Tr1) que son inducidos. En algunos casos actúan sobre algunas poblaciones de linfocitos Tc, linfocitos Tγδ, linfocitos B productores de IL-10, células NK productoras de IL-10, células dendríticas y macrófagos.

La familia de la IL-1 está formada por 11 miembros (véase la Tabla 15-1 en páginas anteriores); la IL-1α y la IL-1β son casi idénticas, pero la IL-1α es biológicamente activa mientras que la IL-1β es sintetizada como proIL-1 y debe ser procesada por la caspasa-1 para tener actividad biológica. Es una citocina proinflamatoria potente, ya que tiene efecto sobre la proliferación, diferenciación y función de las células de la respuesta inmunológica innata y adquirida; también se le llama pirógeno endógeno. Todos los miembros de esta familia son producidos primordialmente por macrófagos, células de Kupffer, queratinocitos, osteoblastos, astrocitos y células dendríticas. La IL-1β aumenta la expresión de IL-9 por linfocitos Th9 y está relacionada con la diferenciación temprana de los linfocitos Th17, el mantenimiento de la síntesis de citocinas de éstos, así como con el aumento de la expresión de RORγt y de IRF4.

La IL-1F4, también conocida como IL-18, debe ser procesada por la caspasa-1 para adquirir actividad

booksmedicos.org

biológica y, en conjunto con la IL-12, induce la síntesis de IFN-γ por los linfocitos T. Esta citocina promueve respuestas tipo Th1 y Th2 de acuerdo con el microambiente de citocinas y, junto con la IL-2, promueve la producción de IL-13 por linfocitos T y células NK, lo que favorece la actividad citotóxica de estas últimas. La *IL-18-Binding Protein* es un inhibidor natural de la IL-18.

La IL-1F11, también denominada IL-33, es un potente activador de respuestas tipo Th2 mediadas por el receptor ST2. Sin embargo, los fibroblastos, monocitos y macrófagos liberan ST2 soluble en respuesta al LPS, TNF-α o IL-1, lo que inhibe la unión de IL-33 al receptor en los linfocitos Th2.

La IL-1F7, también denominada IL-37, se asemeja mucho a la IL-18; esta citocina es secretada por células mononucleares periféricas en presencia de TGF-β, IL-1β, IFN-γ o IL-18, o cuando se activan monocitos y macrófagos vía TLR. Suprime la síntesis de TNF-α e IL-1β, por lo que se le considera un mediador en los mecanismos de regulación negativa de la inflamación, lo que evita procesos inflamatorios excesivos.

IL-2

La IL-2 participa en numerosas funciones; todas son en apariencia diferentes, pero son integrativas en el contexto de la respuesta inmunológica. Esta interleucina promueve la proliferación de linfocitos activados al aumentar la producción de ciclinas, la expresión de Fos y de Myc, además de disminuir la producción de inhibidores del ciclo celular. También inhibe la apoptosis al favorecer la síntesis de Bcl-2 y Bcl-xL; induce la secreción de otras citocinas; limita la expansión de células linfoides mediante la expresión de Fas y FasL, así como la disminución de la expresión de FLIP y promueve la tolerancia periférica. La IL-1 es secretada por linfocitos Th $CD4^+$ y Tc $CD8^+$ y, en conjunto con la IL-15, es esencial para la diferenciación de linfocitos T *naïve* en Treg. La IL-1 es una citocina que también funciona como factor de crecimiento de linfocitos B, estimula la síntesis de anticuerpos y promueve la proliferación y diferenciación de las células NK para aumentar su función citolítica. Es la mediadora de la proliferación de linfocitos T activados, estimula el crecimiento, y la diferenciación y sobrevida de linfocitos Tc $CD8^+$ antígeno específicos. Asimismo, es necesaria para los procesos de memoria, desarrollo y el reconocimiento de lo no propio por parte de los linfocitos T, y además actúa como mediador de la proliferación y expansión clonal de linfocitos Th2 e inhibe la diferenciación de linfocitos Th17.

IL-3

La IL-3 es un factor de crecimiento hematopoyético multilinaje. Su acción se sinergiza con otras hormonas como la eritropoyetina, el GM-CSF (del inglés *Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor*, o factor estimulador de crecimiento de granulocitos y monocitos) y el G-CSF (del inglés *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*, o factor estimulador de crecimiento de granulocitos). Junto con el TNF-α, promueve la proliferación de células pluripotenciales $CD34^+$; favorece la activación de eosinófilos y el reclutamiento y la activación de basófilos en el tejido linfoide. Induce la liberación de mediadores como la histamina, que están asociados con las respuestas alérgicas al entrecruzarse con el receptor Fc de la IgE. Se asocia con respuestas alérgicas de vías aéreas mediadas por citocinas tipo Th2. Estimula la proliferación de la microglía y la formación de células gigantes multinucleadas en el cerebro.

IL-4

La IL-4 es una citocina altamente pleiotrópica que regula los procesos alérgicos y las respuestas protectoras contra helmintos y otros parásitos extracelulares. Además de inducir la diferenciación de linfocitos Th $CD4^+$ a linfocitos Th2, induce la expresión de moléculas de MHC I y II en linfocitos B, así como el aumento en la expresión del receptor de baja afinidad de IgE (CD23) y otros receptores. Junto con el TNF-α induce la expresión de VCAM-1 (molécula de adhesión vascular) en células endoteliales y disminuye la expresión de E-selectina. Inhibe la síntesis de IL-11; es indispensable para la hipermutación somática y la maduración de la afinidad de los anticuerpos, contribuye al desarrollo y mantenimiento de los centros germinales, y es un factor autocrino de los linfocitos Th2 durante su maduración. En concentraciones elevadas, la IL-4 bloquea la generación de linfocitos Th1, estimula la proliferación de los linfocitos B y su maduración a células plasmáticas, aumenta la producción de IgE, bloquea la generación de linfocitos Treg $Foxp3^+$ inducidos por TGF-β, induce la diferenciación hacia linfocitos Th9 en combinación con TGF-β, ya que aumenta la expresión de GATA3, además de inhibir la diferenciación de linfocitos Th17.

IL-5

La IL-5 promueve la proliferación, activación y diferenciación de eosinófilos; además, tiene actividad quimiotáxica para eosinófilos y aumenta su adhesión

booksmedicos.org

a las células endoteliales; es una molécula relevante en los procesos de inflamación. También contribuye a la hiperreactividad de vías aéreas en pacientes asmáticos.

IL-6

La IL-6 es miembro de una familia de citocinas que incluye a la oncostatina M, el LIF y el factor neurotrófico ciliar. Es una citocina pleiotrópica que está relacionada con múltiples procesos de regulación inmunológica, respuesta de fase aguda, hematopoyesis e inflamación. Es producida por diferentes poblaciones celulares en respuesta a la IL-1, la IL-17 o el TNF-α durante la inflamación sistémica. Dirige la activación y el tráfico de leucocitos, así como la producción de proteínas de fase aguda por los hepatocitos. Inicia, junto con la IL-4, la maduración de linfocitos Th2 a partir de linfocitos T *naïve*. En concentraciones elevadas bloquea la generación de linfocitos Th1 a partir de linfocitos T *naïve* y, al igual que la IL-4, promueve la proliferación de linfocitos T, la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, y la producción de IgG, IgM e IgA. Regula la infiltración de linfocitos T al influenciar la secreción de quimiocinas como CXCL10, CCL4, CCL5, CCL11 y CCL17. También regula la expresión de VCAM-1 y de ICAM-1, induce la proliferación de timocitos, favorece junto con la IL-23 la transformación de linfocitos Treg y linfocitos T *naïve* en linfocitos Th17, sinergiza con la IL-15 para estimular la proliferación y la actividad citotóxica de linfocitos Tc $CD8^+$. Además, es esencial para inducir la diferenciación de los linfocitos Tfh y aumentar la expresión de IL-9 por linfocitos Th9, y es una citocina esencial en la activación del factor de transcripción RORγt de los linfocitos Th17 responsables de la producción de IL-17. La IL-6 también regula la diferenciación de macrófagos, afecta la osteoclastogénesis y la reabsorción ósea, favorece la síntesis de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) e inhibe la síntesis de IL-11.

IL-7

La IL-7 es una citocina homeostática cuyo receptor se encuentra en casi todas las poblaciones de linfocitos T *naïve* y maduros, de células progenitoras de linfocitos B y macrófagos de médula ósea. Contribuye a la sobrevida y proliferación de timocitos, al desarrollo y diferenciación de linfocitos T maduros, células NK y linfocitos T y B *naïve* y de memoria. Esta citocina se considera un modulador crítico, ya que durante el proceso de desarrollo, diferenciación y mantenimiento de los linfocitos T modula los procesos de señalización intracelular, así como el reconocimiento de antígenos propios y extraños por el receptor de linfocitos T. Se ha sugerido su uso en intentos de reversión de atrofia del timo en adultos mayores como una estrategia para inducir la producción de linfocitos T en estos individuos.

IL-8

También conocida como CXCL8, la IL-8 es miembro de la familia de las quimiocinas. Las células que la producen lo hacen al ser estimuladas por la IL-1α, IL-1β, IL-17 y TNF-α por activación mediada por TLR. La IL-8 activa y recluta neutrófilos, aunque también atrae células NK, linfocitos T, basófilos y eosinófilos inducidos por IL-3 o por el GM-CSF, lo que favorece la liberación de leucotrienos e histamina, enzimas lisosomales y péptidos antimicrobianos. Estimula la liberación de células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea como consecuencia de la liberación de metaloproteinasas a partir de los neutrófilos activados. Favorece la formación y liberación de ROS. Promueve la angiogénesis y es secretada por células endoteliales activadas con el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial).

IL-9

La citocina IL-9 es un potente factor de crecimiento independiente de antígenos, linfocitos T y mastocitos. Inhibe la secreción de citocinas por los linfocitos Th1, promueve la proliferación de linfocitos Tc $CD8^+$, promueve la producción de IgE por linfocitos B activados con la IL-4, induce la secreción de quimiocinas y de moco por las células epiteliales de los bronquios, y promueve la proliferación de mastocitos.

IL-10

La IL-10 es considerada el eje de una gran familia de citocinas relacionadas, integrada por IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28 e IL-29. La IL-10 regula muchos aspectos de la respuesta inflamatoria; se le considera la citocina antiinflamatoria por excelencia y es secretada por numerosos leucocitos. Su función primordial es limitar la producción de citocinas y quimiocinas inducidas por ligandos de TLR en macrófagos y células dendríticas. Aumenta la proliferación de linfocitos B, es un autorregulador de la activación de linfocitos Th1, suprime la proliferación y la producción de citocinas en todos los linfocitos T, inhibe la secreción de citocinas e IFN-γ por linfocitos Th1, macrófagos y células dendríticas, aumenta la expresión de IL-9 por linfocitos Th9 y, en consecuencia, se asocia con respuestas inflamatorias de alergia. Además, inhibe la secreción de IL-12 por macrófagos

booksmedicos.org

y células dendríticas. Una de sus funciones es limitar el grado de infiltración de leucocitos en las zonas de inflamación, además de disminuir la expresión de moléculas del MHC II y de moléculas coestimuladoras, como CD2, CD28 e ICOS en macrófagos y monocitos, además de inhibir la expresión de citocinas como la IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, GM-CSF, G-CSF y TNF-α, así como de las quimiocinas MCP-1, MCP-5, MIP-1α, MIP1β, RANTES, IL-8, IP-10 y de receptores de quimiocinas en estas células. A la vez, promueve la sobrevida, proliferación y diferenciación de linfocitos B e incrementa la síntesis de IgG.

IL-11

La IL-11 se une a un receptor que comparte una cadena con el receptor de la IL-6. Favorece la proliferación de células progenitoras de linaje mieloide, eritroide y megacariocítico. Incrementa la cantidad de plaquetas, favorece la secreción de anticuerpos por células plasmáticas, inhibe la síntesis de IL-1, IL-12, TNF-α e IFN-γ por monocitos y macrófagos estimulados por LPS; estimula la producción de proteínas de fase aguda por los hepatocitos, además de favorecer el desarrollo de osteoclastos y suprimir la actividad de los osteoblastos. Promueve el desarrollo neuronal.

IL-12

Se considera el eje de una familia de interleucinas en las que se incluyen la IL-23, IL-27 e IL-35. La IL-12 está conformada por la subunidad α (p35) y la β (p40). Se relaciona con el desarrollo y el mantenimiento de linfocitos Th1 al inducir la producción de IFN-γ y las células NK. Favorece la expresión del receptor para IL-18, que es una citocina que sirve como cofactor de la IL-12 para inducir el desarrollo de linfocitos Th1, en oposición a la IL-4 que inhibe la expresión del receptor para IL-12 e inhibe el desarrollo de estos linfocitos. Las acciones opuestas del IFN-γ y la IL-4 pueden ser la piedra angular de la diferenciación de los linfocitos T *naïve* en Th1 o Th2. Regula la expresión de CXCR5 e ICOS en los linfocitos Tfh, colabora en la función de los linfocitos B y en la expresión de anticuerpos, promueve la sobrevida y el crecimiento de los linfocitos Th1 e inhibe la formación de los linfocitos Th2. La IL-12 activa de manera indirecta la actividad antitumoral de macrófagos y promueve la actividad citolítica de las células NK. Aumenta la producción de IFN-γ y la producción de IL-12 por células dendríticas, creando una retroalimentación positiva. Se le considera una de las citocinas proinflamatorias por excelencia.

IL-13

La IL-13 activa la misma vía de señalización de la IL-4, induce la producción de IgE y recluta mastocitos y eosinófilos. Es mediadora de la liberación de gránulos por basófilos, neutrófilos y mastocitos. Su efecto es antagonizado por IFN-γ, IL-10, IL-12, IL-18 y TNF-α. Induce el cambio de clase hacia IgG4 e IgE, aumenta la expresión del receptor de baja afinidad de IgE en linfocitos B. Su ausencia disminuye la producción de IL-4, IL-5, IL-10 e IgE. Altera uniones estrechas y favorece la fibrosis.

IL-14

La IL-14 también es llamada α-taxilina o factor de crecimiento de linfocitos B de alto peso molecular. Es producida por linfocitos T y promueve la proliferación de los linfocitos B activados en centros germinales y en ganglios que expresan su receptor; sin embargo, inhibe la secreción de anticuerpos. Se eleva en leucemias de linfocitos B.

IL-15

Ejerce muchas de las acciones biológicas de la IL-2, como la activación de linfocitos T, estimulación de la proliferación y actividad citolítica de células NK. Aunque también se produce en respuesta a infecciones virales, se han observado ciertas diferencias biológicas con la IL-2 en términos de la secreción de perforina y granzima, y la consecuente actividad citotóxica de las células NK expuestas a una o las dos interleucinas. Es importante para el desarrollo y la diferenciación de los linfocitos Tγδ, y para el desarrollo de linfocitos Tc $CD8^+$ de memoria. Se le considera una molécula con potencial antitumoral debido a su capacidad de estimular las principales células citotóxicas de la respuesta inmunológica innata y de la adaptativa.

IL-16

La IL-16 es un importante quimioatractante para linfocitos Th $CD4^+$ y Tc $CD8^+$, monocitos, mastocitos y eosinófilos. Se genera como una molécula precursora que requiere ser procesada por caspasa-3. Promueve las respuestas mediadas por linfocitos Th1 al favorecer su migración y la producción de TNF-α, IL-1β e IL-15; reduce la inflamación mediada por linfocitos Th2 y la producción de IL-4 e IL-5. Facilita la producción de linfocitos Treg $FoxP3^+$. Su actividad es mediada por CD4 y por CCR5 en linfocitos T o por CD9 en los mastocitos. Se puede unir al CD4, con

booksmedicos.org

lo que produce que los linfocitos T no respondan a la activación por antígeno. Desafortunadamente, su bioactividad se ha asociado con la progresión de mieloma múltiple y cáncer de mama.

IL-17

La IL-17, también conocida como IL-17A, es similar en estructura a la IL-10 y a la IL-12, que pertenecen a la misma familia de citocinas. Se expresa en una gran variedad de células, que incluyen las células epiteliales y endoteliales, fibroblastos, células estromales de médula ósea, células mielomonocíticas, linfocitos B, linfocitos T, células NK y neutrófilos. Aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias y de las quimiocinas CXCL1, CXCL6, CXCL10, por lo que favorece la quimiotaxis de los neutrófilos y la secreción de metaloproteasas. Induce la producción de IL-6 e IL-8 en los fibroblastos y de IL-6 e IL-11 en células epiteliales bronquiales.

La interleucina 17B tiene 29% de homología con la 17A y las mismas funciones; sin embargo, no es producida por ningún leucocito. Al parecer, su función se relaciona con procesos de condrogénesis embrionaria y regeneración tisular, aunque también se ha observado que induce la migración de neutrófilos en sitios donde no se expresan la IL-17A o la IL-17F, como la vejiga.

La IL-17C tiene 23% de homología con la IL-17A, induce la producción de IL-1β y TNF-α en monocitos, e IL-6, IL-8, LIF y metaloproteasas en miofibroblastos subepiteliales. A la fecha no se ha podido identificar un receptor específico, aunque parece que induce la producción de IL-23, la cual aumenta la expresión de IL-17A que inicia una cascada proinflamatoria.

La IL-17D tiene más homología con la IL-17B que con la IL-17A. Modula la secreción de GM-CSF en células endoteliales del cordón umbilical y miofibroblastos subepiteliales, se expresa pobremente en linfocitos Th $CD4^+$ y Tc $CD8^+$, linfocitos B y macrófagos no activados. Suprime la proliferación de células progenitoras mieloides e induce la producción de IL-6 e IL-8 en células epiteliales. No se ha descrito un receptor específico.

La IL-17E, también denominada IL-25, induce la expresión de citocinas y ayuda a mantener la función de los linfocitos Th2. Su presencia es relevante en la generación de los linfocitos Th2 de memoria y es una comediadora de la producción de IL-4, IL-5 y IL-13.

La IL-17F tiene gran homología con la IL-17A y la misma actividad. Forma heterodímeros con la IL-17A y se une al mismo receptor, pero con una afinidad 10 veces menor. Se encuentra en linfocitos Th17, basófilos, mastocitos y monocitos. Induce la producción de IL-6, IL-8 y CXCL1. Las células endoteliales estimuladas con IL-17F aumentan su expresión de IL-2, TGF-β y MCP1.

IL-18

La IL-18 es una interleucina que fue incorporada hace poco a la superfamilia de la IL-1. Se expresa en sitios de inflamación crónica y se le reconoce como reguladora de la respuesta inmunológica innata y adaptativa. Antes se le denominaba factor inductor de IFN-γ; en presencia de IL-12 inhibe la producción de IgG1 e IgE dependiente de IL-4 y, a la vez, refuerza la producción de IgG2a por los linfocitos B. Se ha detectado su presencia en diferentes patologías, como la tiroiditis de Hashimoto que es una enfermedad autoinmune; en pacientes con enfermedad de Alzheimer incrementa la síntesis de amiloide β en células neuronales y contribuye a prevenir la degeneración macular asociada con la edad.

IL-19

La IL-19 se produce en macrófagos, células epiteliales y células endoteliales; estimula la producción de IL-6 y de TNF-α, además de que induce la producción de ROS en monocitos. Tanto la IL-4 como la IL-13 refuerzan su actividad. Por otro lado, esta interleucina induce la expresión de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-3 en linfocitos Th2 activados y favorece así su respuesta. La IL-19 se une a un receptor heterodimérico formado por IL-20R1 e IL-20R2 que no se encuentra en leucocitos circulantes.

IL-20

La subfamilia de la IL-20 comprende las IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26. Sin embargo, todas éstas son parte de la gran familia de la IL-10, que tiene 40% de homología con la IL-19. La IL-20 facilita la comunicación entre leucocitos y células epiteliales, lo que refuerza los mecanismos de inmunidad innata y los procesos de reparación tisular en las superficies epiteliales. Ejerce una importante función en la piel, ya que su sobreexpresión induce hiperqueratosis, engrosamiento de la epidermis y compactación del estrato córneo. No obstante, también se ha observado que tiene función angiogénica; refuerza la formación de colonias de progenitores pluripotenciales $CD34^+$ y contribuye a la formación y activación de vasos linfáticos a través de la activación de células endoteliales linfáticas. Induce la expresión de psoriasina y betadefensina 2 en los queratinocitos.

booksmedicos.org

IL-21

La IL-21 regula el balance en la producción de los diferentes isotipos de anticuerpos al controlar la proliferación y la apoptosis de los linfocitos B, así como su diferenciación en células plasmáticas en los centros germinales. Aumenta la proliferación y la actividad de linfocitos Tc $CD8^+$, de células NK y de linfocitos NKT; en estos últimos aumenta la producción de IL-4, IL-13 y granzima B. Actúa como factor de crecimiento autocrino para inducir y mantener la diferenciación de los linfocitos Tfh, y también para su sobrevida, e incrementa la expresión de IL-9 por linfocitos Th9. Junto con la IL-7 y la IL-15, ejerce un efecto sinérgico para favorecer la expansión de los linfocitos Tc $CD8^+$. Refuerza la generación de células NK en ausencia de cantidades suficientes de IL-2 o IL-15.

IL-22

La IL-22 es una interleucina miembro de la superfamilia de IL-10; es producida por linfocitos Th $CD4^+$, linfocitos Th17 activados y una subpoblación de células NK localizadas en el tejido linfoide asociado con mucosas, conocidas como células NK-22. Su expresión está regulada por linfocitos Treg, pero es inducida por la IL-23 y algunos factores de transcripción como STAT3 o RORγt. Estimula la transcripción de genes que sintetizan proteínas relacionadas con la defensa antimicrobiana de los queratinocitos. Su expresión aumenta de manera importante durante las infecciones bacterianas, la psoriasis, la dermatitis atópica y en general en procesos inflamatorios crónicos. Se cree que puede tener una acción antiinflamatoria, ya que tiene una función reguladora en las mucosas. Su receptor específico no se expresa en ningún leucocito. Se han descrito seis polimorfismos de un solo nucleótido, y dos de éstos se asocian con buena respuesta al tratamiento antiviral y eliminación de virus, en especial en pacientes con hepatitis viral.

IL-23

La IL-23 está formada por la subunidad α (p19) y la β (p40) constitutiva de la IL-12. Su receptor se expresa en linfocitos T activados y de memoria, así como en las células NK, linfocitos NKT, eosinófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas, mucosa del íleon y células epiteliales. Disminuye la capacidad de diferenciación y plasticidad de los linfocitos Th $CD4^+$, por lo que es inductora de la diferenciación de linfocitos T *naïve* a linfocitos Th17. Prolonga la respuesta de linfocitos Th17, induce la síntesis de la IL-17A e IL-17F y suprime la actividad de los linfocitos Treg en la enfermedad inflamatoria del intestino. Esta interleucina, junto con los linfocitos Th17, se relaciona de manera importante con el desarrollo y perpetuación de algunas enfermedades autoinmunes (véase Recuadro 15-2).

Recuadro 15-2. Eje IL-23/Th17 y su relación con algunas enfermedades autoinmunes

La respuesta inmunológica innata mediada por los linfocitos Th17 y las citocinas que secretan cobra relevancia en la fisiopatología de muchas enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Entre éstas sobresale la psoriasis, la artritis psoriática, las espondiloartritis (incluida la espondilitis anquilosante), y la artritis reumatoide. Se ha establecido que estímulos internos o externos en individuos con predisposición genética, como antígenos microbianos, o alteraciones en la microbiota intestinal, estrés biomecánico o desregulación inmunológica induce la sobreexpresión de IL-23 que, a su vez, estimula la diferenciación y la activación de linfocitos Th17 que migran a los tejidos inflamados con la consecuente secreción de IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22, así como la expresión en estos linfocitos Th17 de CCL20 que se une a su receptor específico CCR6 para perpetuar la reacción inmunológica.

El eje IL-23/Th17 está relacionado no sólo con las enfermedades mencionadas, sino también con el asma y la enfermedad de Crohn. La IL-23 es secretada por células dendríticas y macrófagos, se une a su receptor específico expresado en linfocitos Th17 activados y es esencial junto a la IL-6 y el TGFb para el desarrollo y la perpetuación de linfocitos Th17. Hace poco se identificó una cinasa tipo 1 de glucocorticoide que es crucial para estabilizar los linfocitos Th17 y es inducida por IL-23; esta cinasa también responde a cloruro de sodio fosforilado los canales epiteliales de sodio. A raíz de esta última observación se cree que la dieta alta en sodio incrementa la expresión de la cinasa de glucocorticoide y, en consecuencia, aumenta la diferenciación de los linfocitos Th17, lo que acelera el desarrollo de autoinmunidad, en particular en la artritis psoriática y en la encefalitis autoinmune.

booksmedicos.org

IL-24

La IL-24 es una proteína altamente glucosilada, característica esencial para el mantenimiento de su actividad biológica y su solubilidad. Se produce en melanocitos sanos, linfocitos T, monocitos y linfocitos B. Inhibe el crecimiento de tumores, en especial de melanomas. Parece tener una función inmunorreguladora, ya que las células mononucleares periféricas estimuladas con IL-24 secretan altas concentraciones de TNF-α, IFN-γ e IL-6, y bajos niveles de IL-1β e IL-12, además inhibe la diferenciación de células plasmáticas.

IL-25

A la interleucina IL-25 también se le conoce como IL-17E; induce la producción de IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, IL-31 e IL-33 en linfocitos Th2, así como de IL-9 en linfocitos Th9. Su sobreexpresión se asocia con eosinofilia y aumento en la concentración de IgE, IgG1, IL-5 e IL-13. Se le asocia con la patogénesis del asma.

IL-26

La IL-26 tiene efectos proinflamatorios y se relaciona con la enfermedad de Crohn. Se expresa en linfocitos de memoria Th $CD4^{+}$ y Tc $CD8^{+}$, en linfocitos Th17 y en células NK. Aumenta la producción de IL-8 e IL-18 por células epiteliales, e inhibe la producción de IgG e IgA en linfocitos B.

IL-27

La citocina IL-27 está formada de dos subunidades, la proteína p28 (también llamada IL-27-p28 o IL-30) y la subunidad EBI3. Tiene actividad inflamatoria, ya que sinergiza con la IL-12 para inducir la producción de IFN-γ por linfocitos T *naïve*, lo que favorece el desarrollo de linfocitos Th1. Además, antagoniza el desarrollo de linfocitos Th17 al inhibir su diferenciación y limita la inducción de inflamación mediada por IL-17 en el sistema nervioso central. Asimismo, induce la expresión de FoxP3 en los linfocitos Treg. Incrementa la proliferación celular sin afectar a los linfocitos T de memoria e inhibe la expresión de IL-9 por linfocitos Th9.

IL-28 e IL-29

La IL-28A, IL-28B e IL-29 son los llamados interferones (IFN) tipo 3 o IFN-λ2, 3 y 1, respectivamente. La IL-28 y la IL-29 inhiben la replicación de los virus de la hepatitis B y C; además, promueven el desarrollo de células dendríticas tolerogénicas. Los monocitos activados producen IL-29 y en el proceso de maduración hacia células dendríticas también producen IL-28. Disminuyen la producción de IL-13.

IL-31

La interleucina IL-31 favorece la secreción de IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL8, CCL2 y CCL8 por los eosinófilos, e incrementa la expresión del mRNA de estas moléculas en los queratinocitos. Inhibe la proliferación y la apoptosis de células epiteliales. Se encuentra elevada en pacientes con dermatitis atópica, dermatitis de contacto y prúrigo debido a que la cadena β de su receptor corresponde al receptor β de la oncostatina M, que se expresa primordialmente en queratinocitos, células epiteliales, eosinófilos y basófilos. Se le relaciona con la enfermedad inflamatoria del intestino. Se produce en los linfocitos Th activados, se asocia con el aumento en la expresión de IL-4 e IL-13 por los linfocitos Th2, se vincula con las respuestas inflamatorias de la piel asociadas con el desarrollo de prurito en la dermatitis atópica. Sin embargo, la *fuente* de la IL-31 en la piel de estos pacientes se desconoce, y también cómo recluta monocitos y linfocitos T a los sitios de infección. Se le considera *atenuadora* de la proliferación y, por ende, inductora de regeneración en sitios de inflamación.

IL-32

La IL-32 se asocia con la producción de citocinas proinflamatorias, en particular TNF-α e IL-8; tal actividad sólo se da cuando la molécula forma dos péptidos a consecuencia de la acción de la proteinasa 3. Esta citocina también regula la apoptosis de queratinocitos. Su sobreexpresión se asocia con inflamación vascular exacerbada y sepsis. Es secretado por células NK estimuladas con IL-12 e IL-18, por células epiteliales estimuladas con IFN-γ o por linfocitos periféricos estimulados con mitógeno.

IL-33

La IL-33, también denominada IL-1F11, es esencial para la producción de citocinas por los linfocitos Th2 en mucosas; se expresa sobre todo en el núcleo de células epiteliales y en células endoteliales, así como en células fibroblásticas reticulares de órganos linfoides secundarios. Se le considera una *alarmina* que aumenta su expresión en respuesta a la inflamación y

booksmedicos.org

es liberada por células necróticas debido a lesión o a trauma. Su expresión se inhibe durante la apoptosis. Actúa además sobre basófilos, mastocitos, eosinófilos, células NK, linfocitos NKT y células dendríticas al interactuar con el receptor huérfano de IL-1, o ST2, y activar la vía de señalización NF-kB y MAPcinasa, con la consiguiente secreción de interleucinas tipo Th2, en especial IL-4, IL-5 e IL-13. La producción excesiva de esta citocina se asocia con el desarrollo de procesos alérgicos. También se le ha relacionado con el incremento en las respuestas mediadas por linfocitos T efectores en la enfermedad aguda injerto-huésped.

IL-34

La IL-34 estimula la proliferación y diferenciación de monocitos y macrófagos a través del receptor tipo 1 del factor estimulante de colonias (CSFR1), así como la fosforilación de cinasas. Promueve el desarrollo de un progenitor de macrófagos que favorece la formación de colonias en la médula ósea, por lo que se le considera importante en el desarrollo de células mieloides. Se ha detectado en timo, hígado, colon, próstata, pulmón, testículos, ovarios y bazo.

IL-35

La IL-35 estimula la proliferación de linfocitos Treg y la síntesis de interleucina 10 e IFN-γ por dichos linfocitos; además inhibe la diferenciación de linfocitos T *naïve* hacia linfocitos Th17, lo que disminuye la síntesis de interleucina 17.

Interferones o citocinas clase II

Los interferones son polipéptidos secretados por células infectadas y por leucocitos. Estas moléculas tienen tres funciones primordiales; la primera es inducir estados antimicrobianos intrínsecos en las células infectadas principalmente por virus y en las células cercanas para limitar la diseminación del agente infeccioso; la segunda es modular la respuesta inmunológica innata para favorecer la presentación antigénica y las funciones de las células NK, al tiempo que restringen las vías proinflamatorias y la síntesis de citocinas. Por último, los interferones activan la respuesta inmunológica adaptativa al promover el desarrollo de respuestas antígeno específicas de linfocitos B y linfocitos T, lo mismo que la generación de memoria inmunológica.

La microbiota mantiene las concentraciones basales de los interferones, de ahí la importancia de no abusar en el uso de antibióticos, pues la microbiota propia se descompensa y puede aparecer nueva microbiota detectada como no propia que favorece un incremento en las concentraciones basales de los interferones, lo que desequilibra los procesos de homeostasis inmunológica.

Los interferones se clasifican en tres grupos: interferones tipo I (como el IFN-α y el IFN-β); interferón tipo II (denominado IFN-γ) e interferones tipo III, entre los que se encuentran los IFN-λ1, IFN-λ2 y IFN-λ3 o IL-29, IL-28A y IL-28B, respectivamente, además del IFN-λ4.

Los interferones tipo I presentan actividad antiviral mediante el favorecimiento de la expresión de diversos genes. Dentro de éstos hay 13 diferentes subtipos de IFN-α (el 1, 2, 4, 5 , 6, 7, 8, 10, 13, 14, 16, 17 y 21), así como el IFN-β, IFN-δ, IFN-ε, IFN-κ, IFN-θ e IFN-ω. Todos son producidos por células epiteliales, fibroblastos, macrófagos, células dendríticas y células dendríticas plasmacitoides en respuesta a infecciones virales mediadas por PRR (receptores de reconocimiento de patrones), que incluyen los TLR y los receptores tipo NOD, RIG, lectina C, *scavenger* y N-formil met-leu-phe.

Su síntesis también es inducida por los PAMP y los DAMP, el M-CSF (del inglés *Macrophage Colony-Stimulating Factor*, o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) y el TNF.

Las células epiteliales y los fibroblastos sintetizan IFN-β, mientras que los leucocitos sintetizan IFN-α. Su acción reguladora sobre células infectadas y células adyacentes es consecuencia del aumento de la expresión de genes estimulados por interferones que, a su vez, inducen un incremento de la presentación antigénica mediante la inducción de la expresión de moléculas del MHC I, así como la liberación de citocinas y quimiocinas. En este mismo sentido, las citocinas y las quimiocinas favorecen la síntesis de anticuerpos e incrementan la función de los linfocitos Th $CD4^+$, Tc $CD8^+$ y de las células NK. Hace poco se demostró que no todas las células en un órgano se infectan ante la presencia de virus o cuando están expuestas a productos microbianos; se cree que esto se debe a que se generan células altamente productoras de interferón, que ayudan a combatir la infección pero son más susceptibles de morir, mientras que las células que producen poco interferón no mueren y participan en la preservación del tejido. El mecanismo basal de esta diferencia se debe a la inducción bimodal de factores

booksmedicos.org

inductores de respuesta tipo 7 y de mediadores de señalización como STAT2 en las células.

El IFN-α y el IFN-β favorecen la expresión de IL-9 por los linfocitos Th9. La producción de IL-1 o las respuestas mediadas por TLR no endosomales, el estrés oxidativo y el estrés metabólico inhiben las respuestas de interferones tipo I. Los interferones tipo I inhiben la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos, lo que incrementa la posibilidad de encontrar antígenos virales y, además, promueve la diferenciación de los linfocitos Th *naïve* en linfocitos Th1. A nivel intracelular, los interferones tipo I inhiben la expresión de genes virales, la síntesis de proteínas, el ensamble de nuevas partículas, además de favorecer la degradación del RNA viral. El IFN-α se utiliza como tratamiento de la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el linfoma cutáneo de linfocitos T, el melanoma maligno, y el sarcoma de Kaposi relacionado con sida, hepatitis B y hepatitis C, mientras que el IFN-β se utiliza en la esclerosis múltiple.

El interferón tipo II es estructuralmente diferente a los interferones tipo I; sin embargo, fue clasificado como interferón debido a su efecto antiviral. El IFN-γ es un factor autocrino para el establecimiento de los linfocitos Th1, su acción es mayor en presencia de IL-12 y/o IL-18, es producido por linfocitos Th1 en cantidades elevadas y activa macrófagos para eliminar patógenos. Promueve la actividad citotóxica celular, induce la apoptosis de células epiteliales en la piel y las mucosas, favorece el cambio de clase de anticuerpos al IgG2a, regula la expresión de moléculas MHC I y II, regula la presentación antigénica en las APC y controla la extensión de la respuesta inmunológica al controlar la muerte de linfocitos Th $CD4^+$ inducida por activación. También inhibe la proliferación de linfocitos Th2, la expresión de IL-9 por linfocitos Th9 y la diferenciación de linfocitos Th17. Además, altera las uniones estrechas presentes entre célula-célula y produce fibrosis. Induce la transcripción de CCL-2, CCL-3, CCL-4, CCL-5, CCL-25 y CCL-27, así como de CXCl-9 y CXCl-10. La IL-4, IL-10 y el TGF-β regulan en forma negativa la producción del IFN-γ. Junto con la IL-12 y la IL-27, el IFN-γ participa en el proceso de diferenciación de los linfocitos Th *naïve* en Th1. Este interferón se utiliza en el tratamiento de la enfermedad granulomatosa crónica.

Por último, los interferones tipo III se unen a un receptor diferente del de los otros dos grupos y, aunque también tienen actividad antiviral, su sistema de transducción de señales es distinto (véase Figura 15-3). Se relacionan estructuralmente con la familia de la IL-10 y son inducidos por infecciones virales. Favorecen la actividad antiviral y antitumoral a través de la activación de la respuesta inmunológica innata y la adaptativa. El receptor sólo se expresa en hepatocitos, células epiteliales y células dendríticas plasmacitoides. Existe un polimorfismo en el gen de la IL-28B (rs12979860 CC o rs8099917 TT) que se asocia con una mejor respuesta o eliminación del virus en pacientes infectados por virus de la hepatitis C genotipo 1b sometidos a tratamiento con interferón tipo 1 pegilado y ribavirina.

Factor de necrosis tumoral o TNF

La familia del TNF está constituida por 27 miembros. Son producidos por macrófagos, linfocitos T, células NK, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, neuronas, células endoteliales, miocitos cardiacos, adipocitos y células dendríticas en respuesta a la activación por PAMP, DAMP, TLR y NLR. Existen dos receptores distintos con afinidades diferentes, pero casi todas las células presentan ambos tipos. El TNF-α es un activador inmunológico potente y pleiotrópico que regula la función de los leucocitos y actúa como mediador de la respuesta inflamatoria en las infecciones bacterianas. Altera las uniones estrechas y produce fibrosis, induce la transcripción de CCL-2, CCL CCL-3, CCL-4, CCL-5, CCL-25, CCL-27 y CXCl-9, CXCl-10 y también induce fiebre, junto con la IL-1 y la IL-6, a través de la síntesis de prostaglandinas en células del hipotálamo estimuladas por estas citocinas, por lo que se le considera uno de los tres pirógenos endógenos. El TNF-α induce la expresión de proteínas de fase aguda en los hepatocitos, como pentraxinas, fibrinógeno y proteína C reactiva.

El TNF-β activa los neutrófilos para reforzar su actividad tóxica antimicrobiana durante la fagocitosis.

Estas dos citocinas inhiben la contractilidad miocárdica, disminuyen el tono del músculo liso vascular, favorecen la hipotensión arterial y el estado de *shock*, afectan las propiedades anticoagulantes del endotelio vascular (aumenta la expresión de factor tisular e inhibe la expresión de trombomodulina) y producen trombosis, inducen la pérdida del apetito y la reducción de la lipoproteinlipasa; esto favorece la pérdida de células de músculo y adipocitos y provoca caquexia. Además, inducen resistencia a la insulina, actúa como quimioatractante para neutrófilos y promueven la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular. Todos estos eventos generan calor, dolor, enrojecimiento y edema (manifestaciones primarias de los procesos inflamatorios) en el sitio en

booksmedicos.org

que se concentran de manera elevada. Debido a sus funciones, hay varios inhibidores de estas citocinas que se utilizan clínicamente.

Factores de crecimiento transformantes

Dentro de la gran familia de los TGF (factores de crecimiento transformantes) existen varias subfamilias: la familia del TGF-β, la familia de proteínas morfogenéticas de hueso, la familia de factores neurotróficos derivados de la glía, la familia de activinas, la familia de Smad, la superfamilia de otros ligandos de TGF-β, y la superfamilia de moduladores de TGF-β.

La subfamilia de TGF-β incluye el TGF-β, TGF-β1 (LAP), TGF-β1-2-3, TGF-β1.2, TGF-β1/1.2, TGF-β2, TGF-β2/1.2, TGF-β3 y TGF-β5. El TGF-β es producido por los linfocitos Treg y macrófagos activados en forma de homodímero, el cual requiere ser desdoblado por enzimas proteolíticas para poder ejercer sus efectos biológicos. Algunas de las variadas funciones de los TGF son inhibir la proliferación y las funciones efectoras de los linfocitos T, y también inhibir la activación de macrófagos, células endoteliales y neutrófilos. Además, favorecen el desarrollo de linfocitos periféricos Treg. El TGF-β es esencial para reprogramar los linfocitos Th *naïve* en Th9, y también para reprogramar linfocitos Th *naïve* en Th17 en presencia de IL-1, IL-6 e IL-23. Según el contexto en el que se encuentre, puede inhibir el desarrollo de linfocitos Th1 y Th2. Estimula la producción de anticuerpos IgA, lo que favorece el cambio de clase en los linfocitos B y, por último, una vez que las reacciones locales de inflamación son controladas por el sistema inmunológico, promueve la angiogénesis y la reparación tisular mediante la inducción de la síntesis de colágena y metaloproteasas por macrófagos y fibroblastos. Se le considera una de las citocinas antiinflamatorias más importantes en el control de la respuesta inmunológica y la inflamación.

La subfamilia de las BMP (del inglés *Bone Morphogenetic Protein*, o proteínas morfogenéticas de hueso) se une a BMPR-1B/ALK-6, BMPR-II, BMPR-IA/ALK-3 y a varios inhibidores solubles del receptor de activinas. Está conformada por BMP-1/PCP, BMP-2, BMP-2/BMP-4, BMP-2/BMP-6, BMP-2/BMP-7, BMP-2A, BMP-3, BMP-4/BMP-7, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8, BMP-8a, BMP-8b, BMP-9, BMP-10, BMP-15/GDF-9B y decapentaplegia/DPP.

La subfamilia de factores neutróficos derivados de la glía está constituida por cuatro componentes: artemina, neurturina, persefina y el GDNF (del inglés *Glial Cell Line Derived Neutrophic Factor*, o factor neutrófico derivado de células de la glía). Esta subfamilia se une a numerosos receptores, incluidos Gas1, GFR α-like, GFR α-1/GDNFR α-1, GFR α-2/GDNFR α-2, GFR α-3/GDNFR α-3, GFR α-4/GDNFR α-4, NCAM-1/CD56, Ret y Syndecan-3.

La subfamilia de activinas está constituida por complejos diméricos formados por combinaciones de la subunidad β A-A, la A-B, la B-B, la B-C, la A-C y la E. Estas proteínas se unen a los receptores específicos de activina RIA/ALK-2, RIB/ALK-4, RIIA, RIIA/B y RIIB. Las otras proteínas de esta familia se denominan inhibinas y en la actualidad se conocen dos de éstas; una formada por un dímero de la subunidad α con una subunidad βA, y la otra formada por la subunidad α con una subunidad βB. La función primordial de la activina es aumentar la biosíntesis y secreción de la hormona estimulante del folículo, mientras que las inhibinas regulan a la baja la síntesis hormonal e inhiben su secreción. Las activinas también están relacionadas con funciones de diferenciación celular, cicatrización y respuesta inmunológica.

La subfamilia bautizada como superfamilia de otros ligandos de TGF-β incluyen el Lefty (del inglés *Left-Right Determination Factor*), Lefty-1, Lefty-2, Lefty-A, MIS/AMH (hormona antimulleriana), Nodal y SCUBE3 (del inglés *Signal Peptide-CUB-EGF-like Domain-Containing Protein 3*). El Lefty-1 regula la expresión de Lefty-2, Left-A y de Nodal. Todos los miembros de esta subfamilia están relacionados con la embriogénesis temprana, el desarrollo axial del mesodermo, el desarrollo de la asimetría derecha-izquierda en el desarrollo embrionario y la producción de ectodermo embrionario. La MIS/AMH inhibe el desarrollo de los conductos mullerianos hacia el útero en el embrión masculino, es producida por las células de Sartoli del testículo durante la embriogénesis y por las células de la granulosa de los folículos ováricos en las hembras. El ligando SCUBE3 es secretado por células endoteliales de cordón umbilical, se relaciona con la hipertrofia cardiaca, promueve movilidad celular, y embriogénesis. Por su parte, el ligando nodal estimula la secreción de TIMP-1 (del inglés *Tissue Inhibitor Metalloproteinase Protein 1*, o proteína inhibidora de metaloproteinasas en tejido) e inhibe la actividad de las metaloproteasas 2 y 9 al favorecer la migración celular de trofoblasto.

Por último, la subfamilia bautizada como superfamilia de moduladores de TGF-β está constituida por 50 proteínas diferentes incluidas todas las proteínas que pertenecen a la subfamilia de Smad constituida por Smad1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 1/5 heterodímero y 2/3 heterodímero.

booksmedicos.org

Quimiocinas

Las quimiocinas (*chemokines*, del inglés *chemoattractant cytokines*) se consideran un grupo independiente al de las interleucinas debido a sus diferencias estructurales; al igual que las citocinas, son proteínas de bajo peso molecular de 8 a 12 kDa. Son importantes para determinar la localización de linfocitos T y B en los ganglios linfáticos. Durante el desarrollo de los ganglios linfáticos, las células de estroma estimuladas por la linfotoxina b y otras citocinas, así como por factores de transcripción, pueden inducir la síntesis de CXCL13 (esto favorece el reclutamiento de linfocitos B), o bien CCL19 y CCL21, lo que produce el reclutamiento de linfocitos T y células dendríticas. Este proceso induce, a su vez, la formación de folículos B y de las zonas T. Además del papel que desempeñan en la respuesta inmunológica, las quimiocinas están involucradas en funciones de movilidad celular y en el desarrollo y mantenimiento de la arquitectura tisular. La organización de los ganglios linfáticos maduros permite el inicio de procesos de presentación antigénica en las zonas de los linfocitos T que, una vez activados, son capaces de migrar a las zonas de linfocitos B para realizar una función cooperadora y salir a la circulación. Tal proceso se debe a la modulación positiva y negativa de la expresión de diferentes quimiocinas que van favoreciendo la migración del linfocito a través de la estructura tisular.

Las quimiocinas son importantes en la direccionalidad del tráfico de los leucocitos, la angiogénesis, la trasvasación de linfocitos a través del endotelio y en los procesos de cicatrización. También ejercen un papel muy importante en la proliferación celular y en la unión célula-célula o célula-matriz. Las quimiocinas son proteínas circulantes solubles muy pequeñas, capaces de atravesar el parénquima y la matriz extracelular para poder unirse a sus receptores en las diferentes poblaciones celulares que los expresan. Las quimiocinas son producidas por una enorme variedad de células y su función es favorecer la migración de los leucocitos en la respuesta inmunológica celular, humoral e innata. La función celular mediada por las quimiocinas es dependiente de la concentración de las mismas. En la actualidad se han descrito más de 50 quimiocinas; su clasificación se basa en la localización y la cantidad de residuos de cisteína presentes en los espacios que existen entre los dos puentes disulfuro formados por cuatro cisteínas conservadas en la región aminoterminal de la molécula, y también se basa en el tipo de receptor al que se unen.

Esto significa que existen cuatro grandes familias de quimiocinas, la familia CC, la familia CXC, la familia C y la familia CX3C (X3 significa que existen tres aminoácidos intermedios entre las cisteínas). Hasta la fecha se han descrito 27 miembros de la familia de las quimiocinas CC, 15 de la familia CXC, dos de la familia C y uno de la familia CX3C. La Tabla 15-5 enlista las quimiocinas descritas hasta la fecha, algunos de los nombres con los que se le conoce, los diferentes receptores a los que se unen y las poblaciones celulares que las secretan.

En relación con las quimiocinas de la familia CC, la CCL-1, CCL-19, CCL-25, CCL-27 y CCL-28 son consideradas constitutivas, mientras que la CCL-2, CCL-3, CCL-4, CCL-5, CCL-7, CCL-8, CCL-11, CCL-13 y CCL-28 (cuando se une al receptor CCR3) se consideran inflamatorias.

En cuanto a la familia de quimiocinas CXCL, en las que las X representa un aminoácido que puede ser cualquiera, se conocen 17 miembros que se unen de diferentes formas a seis distintos receptores conocidos como CXCR. La más relevante es quizá la CXCL-8, también conocida como IL-8, y que es un ejemplo de la dificultad que conlleva la clasificación de las citocinas. Esta familia se puede subclasificar en dos si se considera la presencia o no de un motivo de ácido glutámico-leucina-arginina (ELR) que precede la primera cisteína en la región amino; la presencia o ausencia de este motivo hace que la quimiocina tenga una función angiogénica o angiostática, respectivamente. Las CXCL que poseen motivo ELR son la CXCL-1, CXCL-3, CXCL-5 y CXCL-8. Sin embargo, existen otras *uniones* que son angiogénicas y no dependientes de la presencia del motivo ELR, por ejemplo el caso de CXCL-12 cuando se une a CXCR4. Los receptores están conformados por siete dominios transmembranales que contiene una proteína G, pesan 40 kDa y ejercen señalización que se debe a las diferentes subunidades de proteína G.

El CXC-13 es crucial para reclutar linfocitos Th $CD4^+$ activados en los folículos del tejido linfoide secundario. En este grupo, la CXCL-1, CXCL-12 y CXCL-13 se consideran constitutivas, mientras que a CXCL-1, CXCL-2, CXCL-3, CXCL-4, CXCL-5, CXCL-6, CXCL, CXCL-7, CXCL-8, CXCL-9, CXCL-10, CXCL-11 y CXCL-16 se les considera inflamatorias.

En cuanto a la familia de las CX3CL, sólo se ha descrito un miembro, el CX3CL-1, o fractalina, con su respectivo receptor el CX3CR1. Esta quimiocina se considera inflamatoria.

Por último, existe otra familia llamada XCL (del inglés *Chemokine [C Motif] Ligand*) que retiene únicamente dos de las cisteínas conservadas y la conforman dos miembros: XCL1, o linfotactina o SCM-1A (del inglés *Single Cysteine Motif*), y XCL2, o SCM-1b.

booksmedicos.org

Ambas comparten un solo receptor, el XCR1, y se les considera inflamatorias.

Algunos receptores, por ejemplo el CCR5 y el CXCR4, actúan como correceptores, junto con el CD4, para favorecer la entrada del HIV en los linfocitos Th y en los monocitos.

La inducción de migración de las diferentes quimiocinas sobre las diferentes poblaciones celulares se muestra en la Tabla 15-5.

La función de las quimiocinas es absolutamente compleja, por ejemplo, el *eje* formado por CCL19 y CCL21 y su receptor CCR7 tiene la función de promover el *homing* de los linfocitos T y las células dendríticas a zonas de T de los tejidos linfoides. Además, está involucrado en el desarrollo de timocitos, la organogénesis de tejidos linfoides secundarios, las respuestas mediadas por anticuerpos de alta afinidad, la función de los linfocitos Treg y los linfocitos T de memoria, así como en la migración de los linfocitos T hacia la circulación.

En términos generales, las quimiocinas son esenciales en el reclutamiento de leucocitos circulantes

Tabla 15-5. Quimiocinas

Quimiocina	Otro nombre	Receptor específico	Quién la sintetiza	Cuál es su principal función
Familia C				
XCL1	Linfotactina	XCR1	Células de bazo, leucocitos, células de timo, células de intestino, TCD8	Reclutamiento de linfocitos T y células NK
XCL2	SCM-iB	XCR1	Linfocitos T	
Familia CC				
CCL1	I-309	CCR8	Monocitos, Th2, Th1, neutrófilos	Reclutamiento monocitos y migración de células endoteliales
CCL2	MCP-1	CCR2, CCR4	Monocitos, Th1, Th2, células dendríticas, NK	Reclutamiento leucocitos
CCL3	MIP-1A	CCR2, CCR4, CCR5	Monocitos, Th1, Th2, células dendríticas, NK, basófilos, eosinófilos, fibroblastos	Reclutamiento leucocitos
CCL4	MIP-1B	CCR5, CCR8?	Linfocitos TCD8	Reclutamiento de linfocitos T, monocitos, células dendríticas y células NK
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR4, CCR5	Linfocitos TCD8	Reclutamiento de leucocitos
CCL6	MRP-1	CCR1, CCR2, CCR3	Sólo se ha demostrado en ratón	
CCL7	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3	Macrófagos, células tumorales	Reclutamiento de leucocitos
CCL8	MCP-2	CCR1, CCR2, CCR5	Fibroblastos, monocitos, macrófagos, células endoteliales	Reclutamiento de leucocitos
CCL9	MRP-2	CCR1	Epitelio folicular de placas de Peyer, macrófagos, células mieloides	
CCL10	CCL9	CCR1		
CCL11	Eotaxina 1	CCR2, CCR3, CCR5	Células epiteliales, células dendríticas, fibroblastos, células de músculo liso	Reclutamiento de eosinófilos, basófilos y linfocitos Th2
CCL12	MCP-5	CCR2	Células de timo, nódulos linfáticos, macrófagos, mastocitos	Reclutamiento de leucocitos

(continúa)

booksmedicos.org

Tabla 15-5. Quimiocinas (*continuación*)

Quimiocina	Otro nombre	Receptor específico	Quién la sintetiza	Cuál es su principal función
CCL13	MCP-4	CCR2, CCR3	Células epiteliales,células endoteliales, fibroblastos, condrocitos, macrófagos	Reclutamiento de leucocitos
CCL14a	HHC-1	CCR1, CCR3, CCR5	Se expresa en prácticamente todos los tejidos	
CCL14b		CCR1		
CCL15	MIP-5	CCR1, CCR3	Hígado, intestino delgado, colon, macrófagos pulmonares	Reclutamiento de leucocitos
CCL16	HHC-4	CCR1, CCR2, CCR5, CCR8, H4R*	Hígado, bazo, timo	
CCL17	TARC	CCR4, CXCL8	Timo, células periféricas mononucleares estimuladas con fitohemaglutinina	Reclutamiento de basófilos y linfocitos T
CCL18	DC-CK1	PITPNM3*	Células dendríticas, monocitos, macrófagos, pulmón	homing de linfocitos y células dendríticas
CCL19	MIP-3B	CCR7	Timo, tráquea, colon, pulmón, riñón, bazo, intestino delgado, nódulos linfáticos	Migración de células dendríticas y linfocitos T a zonas parafoliculares de nódulos linfáticos
CCL20	MIP-3A	CCR6	Linfocitos, nódulos linfáticos, hígado, apéndice, pulmón fetal, timo, testículos, próstata	
CCL21	SLC	CCR7	Nódulos linfáticos, hígado, riñón, vénulas endoteliales altas	Migración de células dendríticas y linfocitos T a zonas parafoliculares de nódulos linfáticos
CCL22	MDC	CCR4	Macrófagos, células dendríticas	Reclutamiento de basófilos y linfocitos T
CCL23	MPIF-1	CCR1, FPRL1*	Pulmón, hígado, placenta, médula óreclumsea	
CCL24	Eotaxina 2	CCR3	Eosinófilos, macrófagos, células epiteliales, células endoteliales, células de músculo liso	Reclutamiento de eosinófilos, basófilos y linfocitos Th2
CCL25	TECK	CCR9	Timo, intestino delgado	Migración de astrocitos
CCL26	Eotaxina 3	CCR3, CX3CR1	Corazón, pulmón, ovario, células endoteliales	Reclutamiento de eosinófilos, basófilos y linfocitos Th2
CCL27	CTACK	CCR10	Piel, gónadas, timo, placenta	Migración de células de la dermis
CCL28	MEC	CCR3, CCR10	Células epiteliales de pulmón, mama, glándulas salivales, colon	Migración de células de la dermis
Familia CXC				
CXCL1	GroA	CXCR2	Macrófagos, neutrófilos, células epiteliales, células melanoma	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL2	GroB	CXCR2	Monocitos, macrófagos	Reclutamiento de neutrófilos

(*continúa*)

booksmedicos.org

Tabla 15-5. Quimiocinas (*continuación*)

Quimiocina	Otro nombre	Receptor específico	Quién la sintetiza	Cuál es su principal función
CXCL3	Groy	CXCR2	Monocitos	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL4	PF4	CXCR3B	Plaquetas	Agregación plaquetaria
CXCL5	ENA-78	CXCR2	Células epiteliales, eosinófilos	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL6	GCP-2	CXCR1, CXCR2	Fibroblastos, condrocitos, células endoteliales, macrófagos	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL7	NAP-2	CXCR1, CXCR2	Plaquetas	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2	Fibroblastos, células endoteliales, hepatocitos, astrocitos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, queratinocitos, células epiteliales, condrocitos	Reclutamiento de neutrófilos
CXCL9	Mig	CXCR3	Monocitos, macrófagos, células presentadoras de antígeno, eosinófilos, linfocitos B, células endoteliales	Reclutamiento de linfocitos T efectores
CXCL10	IP-10	CXCR3	Monocitos, células endoteliales, fibroblastos	Reclutamiento de linfocitos T efectores
CXCL11	I-TAC	CXCR3, CXCR7	Linfocitos T, queratinocitos, monocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales	Reclutamiento de linfocitos T efectores
CXCL12	SDF-1AB	CXCR4, CXCR7	Células epiteliales, células endoteliales, células dendríticas, fibroblastos, pericitos, células de estroma de médula ósea	Reclutamiento de leucocitos
CXCL13	BLC, BCA-1	CXCR3, CXCR5	Células dendríticas foliculares, monocitos, macrófagos, células de estroma de centros germinales	Migración de linfocitos B hacia los folículos
CXCL14	BRAK	????	Queratinocitos, células epitelio glandular de endometrio, fibroblastos de piel	
CXCL15	Lungkine	????	Células de pulmón	
CXCL16		CXCR6	Linfocitos B, monocitos, macrófagos, células de epitelio bronquial, células dendríticas de nódulos linfáticos, queratinocitos, astrocitos	
Familia CX3C				
CX3CL1	Fractalina	CX3CR1	Microglía, células endoteliales, células neuronales, adipocitos, hepatocitos, fibroblastos	Reclutamiento de linfocitos T, macrófagos y células NK

hacia los sitios extravasculares mediante la estimulación de su migración por un gradiente químico. Este proceso, conocido como quimioquinesis, también se requiere para facilitar la migración de células dendríticas de los sitios de inflamación hacia los nódulos linfáticos que drenan la región. Por último, las quimiocinas están relacionadas con el desarrollo de los órganos linfoides primarios y secundarios.

booksmedicos.org

Adipocinas

El tejido graso blanco secreta una serie de moléculas denominadas adipocinas o adipocitocinas, que son citocinas secretadas por el tejido adiposo y que influyen en el sistema inmunológico, el corazón, la vasculatura, el hígado, el páncreas, el cerebro y otras células del tejido adiposo. La función de estas adipocinas incluye la regulación del apetito, la saciedad, el gasto energético, la sensibilidad y la secreción de insulina; la distribución de la grasa; la función del endotelio; la regulación neuroendocrina y la función de algunos aspectos del sistema inmunológico. Los adipocitos secretan (además de IL-6 e IL-1β) TNF-α, factor de crecimiento de fibroblastos 21, inhibidor de la activación de plasminógeno, proteína que liga retinol tipo 4 y quimiocina CCL2, leptina, adiponectina, apelina, vaspina, visfatina, clusterina, progranulina, dipeptidil dipeptidasa 4, proteína morfogenética de hueso tipo 7, resistina, quemerina, obestatina, nesfatina, grelina y, al menos, otras 600 adipocinas diferentes. La progranulina promueve la inflamación del tejido adiposo, la adiponectina tiene funciones antiinflamatorias y antiaterogénicas, la quemerina es un quimioatractante que regula la adipogénesis, y la leptina regula la saciedad, el apetito y la ingesta de alimentos, pero también está involucrada en la aterogénesis, la fertilidad y la inducción de crecimiento. La apelina se relaciona con la regulación de las concentraciones séricas del factor de crecimiento vascular endotelial, mientras que la resistina regula la resistencia a la insulina y también induce la expresión de IL-1, IL-6, IL-12 y TNF-α.

Por lo anterior, el tejido graso se considera un órgano endocrino, pues muchas de estas adipocinas tienen funciones y características propias lo mismo de las citocinas que de las hormonas.

Efecto de las citocinas sobre la diferenciación de leucocitos

El tipo de respuesta inmunológica provocada por el estímulo antigénico se relaciona directamente con el tipo de citocinas que sintetizan y secretan los leucocitos; por lo anterior, las citocinas de la respuesta inmunológica innata difieren de las de la respuesta inmunológica adaptativa. Por ejemplo, los linfocitos Th1 de la respuesta inmunológica adaptativa y asociados con la respuesta celular secretan IL-2, TNF-β e IFN-γ, mientras que los linfocitos Th2 asociados con la respuesta humoral secretan IL-4, IL-5, IL-9 y IL-13. Sin embargo, las células iTreg, o Th3, que están asociadas con la regulación inmunológica negativa para mantener la homeostasis, secretan TGF-β, mientras que los linfocitos Treg, o Tr1, secretan IL-10. Los linfocitos Th17 secretan IL-17A, IL-17F e IL-22. Puesto que mantener la homeostasis es una función vital para el organismo, las citocinas poseen efectos antagónicos al promover o inhibir la inflamación, y cuando se unen a sus receptores pueden activarse o inhibirse según el tipo de agresión y la respuesta inflamatoria resultante. La red funcional de las subpoblaciones linfocitarias Th $CD4^+$ es cada vez más compleja; los linfocitos Th1, Th17 y Th9 promueven una respuesta inmunológica mediada por células totalmente proinflamatoria; las Th2 y Tfh promueven una respuesta inmunológica humoral, y las iTreg y Treg1 inducen la regulación negativa de la respuesta inmunológica.

En relación con la respuesta dependiente de linfocitos T antígeno específica (que requiere de su expansión para reconocer y eliminar patógenos, así como para inducir memoria inmunológica de largo plazo), el proceso inicia con la activación de las APC que presentan antígenos en el contexto molecular del MHC II y secretan IL-12; los linfocitos Th0 $CD4^+$ *naïve* son estimulados y empiezan a secretar IL-12 e IFN-γ. Ambos actúan de forma autocrina y favorecen la diferenciación de linfocitos Th *naïve* hacia un perfil Th1 a través de la vía de señalización de STAT1; la respuesta culmina con la activación del factor de transcripción T-bet que, a su vez, induce la expresión de IL-2, IFN-γ y TNF-β, lo que genera una realimentación positiva.

En el caso de los linfocitos Th2, el linfocito Th0 *naïve* es activado por una APC productora de IL-4; a través de la vía de STAT6 se activa el factor de transcripción GATA3 que favorece la síntesis de IL-4, que funciona de forma autocrina, así como de IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-25 e IL-31.

La diferenciación específica de los linfocitos Th0 en Th1 o Th2 depende de diversos factores; en la actualidad se cree que esta diferenciación es favorecida por la dosis de antígeno, el tipo de APC, la activación de ciertas moléculas coestimulatorias, las modificaciones genéticas y, quizá, la predisposición genética y los factores ambientales. Una representación relativamente simple de las citocinas que intervienen en la diferenciación de las diferentes subpoblaciones T a partir de linfocitos Th0 se muestra en las Figuras 15-4 y 15-5.

Vale la pena destacar que la lista de poblaciones de linfocitos Th ha ido desde los perfiles Th1 y Th2 hasta los perfiles Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh e iTreg; asimismo, se conocen otras poblaciones

booksmedicos.org

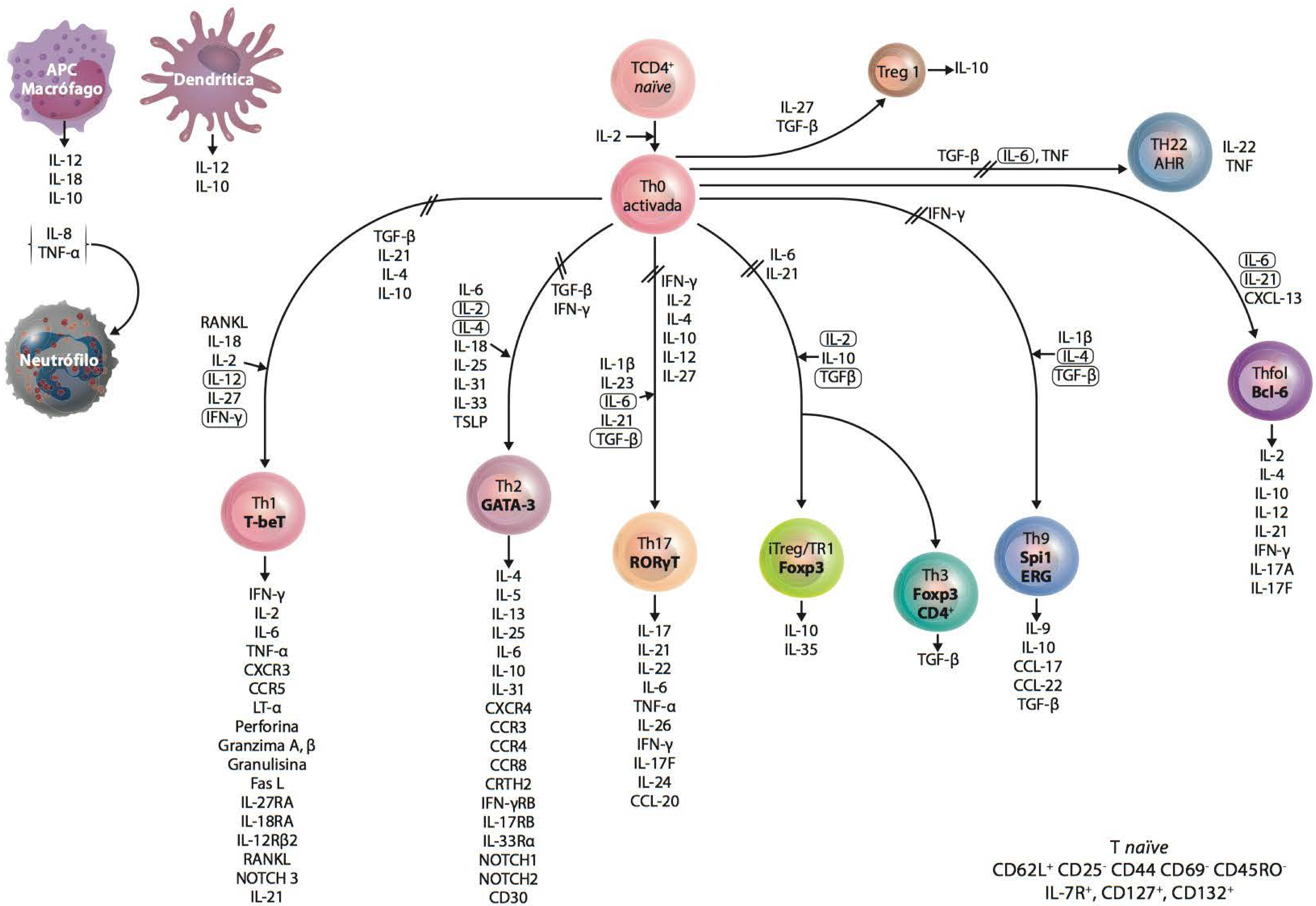


Figura 15-4. **Representación esquemática de las citocinas que favorecen la diferenciación de las diferentes subpoblaciones de linfocitos T cooperadores caracterizados hasta la fecha.** Como se puede observar existe una enorme variedad de citocinas inductoras, aunque las predominantes se encuentran marcadas en un círculo. También se puede observar la gran cantidad de citocinas que inhiben o interfieren con la diferenciación de estas subpoblaciones. En cada una de las subpoblaciones de linfocitos T cooperadores está anotado "en negritas" el factor de transcripción que caracteriza a esas poblaciones, lo mismo que a las citocinas que secretan las subpoblaciones. Una misma citocina puede activar la diferenciación de una o dos subpoblaciones de linfocitos T cooperadores, pero, a la vez, inhibir el proceso de diferenciación de otra subpoblación, en negritas después de los linfocitos T cooperadores está anotado el factor de transcripción. El ejemplo más obvio en esta tabla es el factor transformante de crecimiento tipo beta TNF-β, que favorece la diferenciación de linfocitos Th0 a Treg/TR1 y a Th9, pero a la vez inhibe la formación de linfocitos Th2. Estas grandes diferencias refuerzan una vez más la importancia del entorno en el que se da el proceso inmunológico y fortalecen las diferencias que se pueden generar de acuerdo con la predisposición del individuo, el antígeno que inicia el proceso, la célula que lo presentó, la región antigénica que fue reconocida, etcétera.

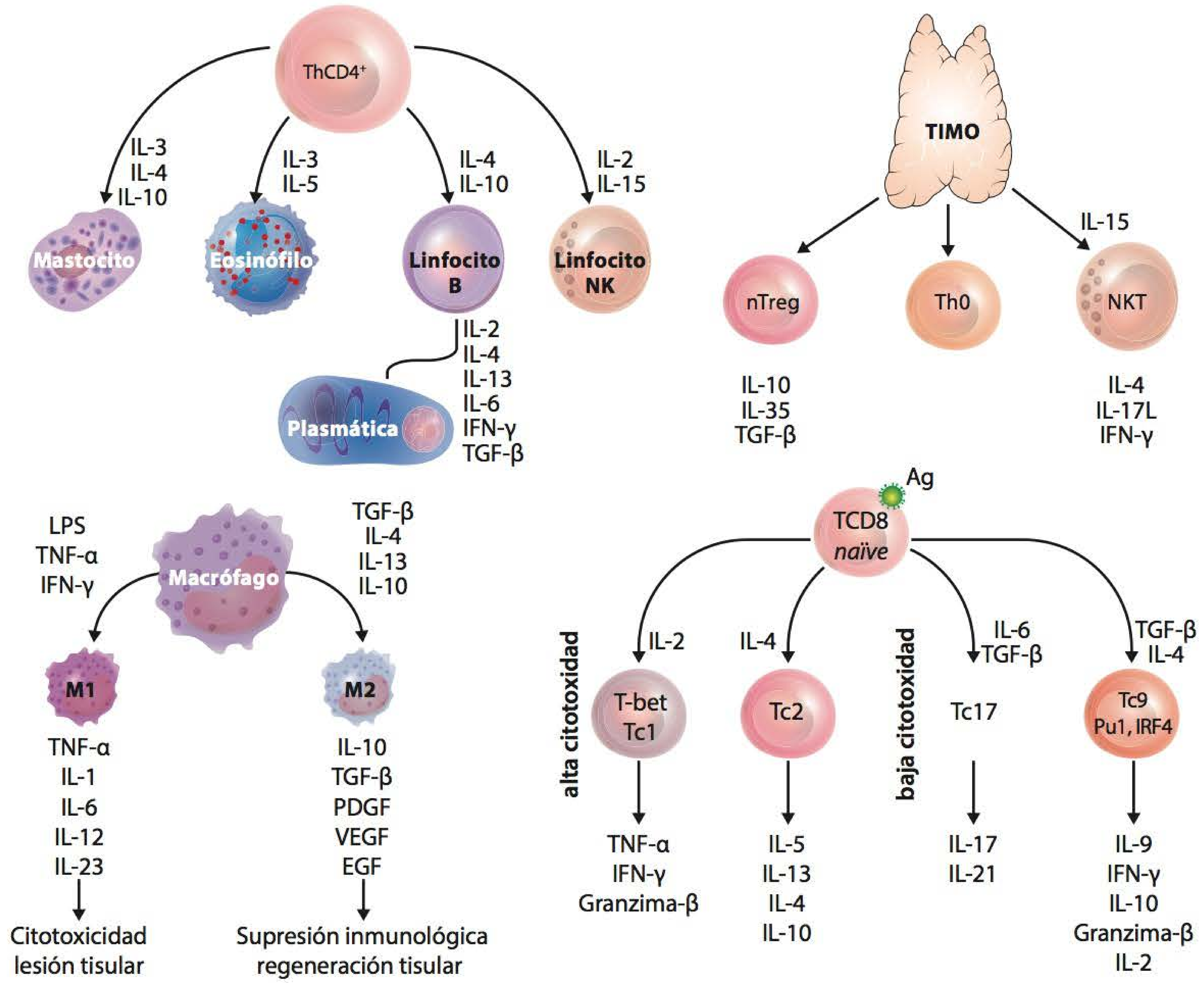


Figura 15-5.
De manera similar a lo mencionado en la Figura 15-4, en esta figura se destaca una característica poco exaltada de las citocinas: favorecer el cambio fenotípico de células bien diferenciadas de manera previa en otras subpoblaciones linfocitarias. Es muy probable que la causa también dependa de la predisposición del individuo, el antígeno que inicia el proceso, la célula que lo presentó, la región antigénica que fue reconocida, etc. Lo que es un hecho es que el entorno, o sea el microambiente en el que se da la respuesta, también influye. Sigue siendo un misterio el porqué un linfocito T CD8+ que existe en cuatro diferentes fenotipos y funciones (*naïve*, memoria central, memoria efectora, efector), y que se supone que tiene una función citotóxica bien definida puede convertirse en un linfocito T citotóxico secretor de IL-9. Pero si se considera que la función primordial de la IL-9 es la de factor de crecimiento e inductor de la secreción de IgE, es posible asumir que la transformación se debe a requerimientos locales que no se estaban cumpliendo, lo cual es un ejemplo más del pleomorfismo y pleiotropismo de las citocinas. Tc1: linfocito T citotóxico tipo 1.

linfocitarias que se diferencian y maduran de manera directa en el timo, por ejemplo nTreg, Th0 y NKT. Por último, todos estos perfiles de linfocitos Th CD4+ se encuentran influenciados por las citocinas presentes en el microambiente.

En el caso de los linfocitos Tc CD8+, se diferencian en cuatro subpoblaciones, definidas como Tc1, Tc2, Tc9 y Tc17. Los linfocitos Tc9 y los Tc17 presentan una baja actividad citotóxica, mientras que los Tc1 y los Tc2 tienen una actividad citotóxica alta.

La Tabla 15-6 enlista de forma sucinta citocinas que se consideran muy relevantes porque se activan las poblaciones celulares importantes en el mantenimiento de la homeostasis en la respuesta inmunológica innata. Esto permite vislumbrar la gran cantidad de interacciones que se dan en la respuesta inmunológica, pues, en cualquier proceso de activación, prácticamente todas las células de respuesta inmunológica secretan citocinas en las primeras horas posteriores al encuentro con un inmunógeno, y, a la vez, activan las

booksmedicos.org

Tabla 15-6. Citocinas que secretan y que activan las poblaciones celulares importantes en el mantenimiento de la homeostasis en la respuesta inmunológica innata

	Citocinas que secretan	Citocinas que los activan
Macrófragos	IL-1, IL-6, IL-8,IL-10, IL-12, IL-15, IL-27 IFN-α, IFN-β, TNF-α, TGF-β CCL 3, CCL 2	IFN-γ
Mastocitos	IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12 TNF-α, IFN-α , IFN-β CCL 2, CCL 3, CCL 5 GM-CSF, M-CSF, SCF	IL-9
Neutrófilos	IL-6, IL-8 TNF-α	IL-17, GM-CSF, G-CSF, IL-8, TNF-α
Eosinófilos	IL-1, IL-4, IL-5, IL-8 TNF-α, TGF-β	IL-5, GM-CSF
Basófilos	IL-4, IL-13, IL-25	IL-18, IL-33, GM-CSF
Células NK	IFN-γ, TNF-α	IL-2, 12, 15
Células epiteliales	IL-6, IL-5, IL-32 TNF-α, GM-CSF	IL-4, IL-5
Células endoteliales	IL-1, IL-6, IL-8 TNF-α, TGF β CCL 2, CCL 5, CXCL 9	

RECUADRO 15-3. PAPEL DE LAS CITOCINAS EN LA ENFERMEDAD INJERTO-HUÉSPED

La enfermedad injerto-huésped es una entidad que se da primordialmente en trasplantes de órganos sólidos. Se debe a que en el órgano que se va a trasplantar, o sea el injerto, todavía hay leucocitos o anticuerpos del donador que atacan los tejidos de la persona que recibe el órgano, es decir, el huésped o recipiente. Por ello, a este proceso se le conoce como Graft *versus* Host Disease o, de modo más coloquial, rechazo. Los tejidos del receptor que sufren el embate inicial son las células epiteliales de la piel, el hígado y el intestino. Si el tejido donado, ya sea un órgano o células, procede de un donador no compatible con respecto a antígenos sanguíneos o del complejo mayor de histocompatibilidad, el trasplante se denomina alogénico; si, por el contrario, el tejido donado es propio o del todo compatible se le denomina autólogo.

La enfermedad injerto-huésped se clasifica en cuatro formas: hiperaguda, aguda celular, aguda humoral y crónica.

La reacción hiperaguda se da a los pocos minutos de haber recibido el trasplante. En estos casos no hay infiltración de células del huésped, sino que en realidad el problema deriva de la presencia de anticuerpos en el receptor del órgano que va a ser trasplantado, los cuales reaccionan contra los antígenos expresados en las células endoteliales del órgano que se trasplantó. La consecuente reacción anticuerpo-antígeno activa la cascada del complemento, lo que genera muerte celular por formación de complejos de ataque a la membrana. Los anticuerpos suelen estar dirigidos contra algún antígeno del grupo sanguíneo ABO que se expresa en eritrocitos y en células endoteliales vasculares; otros anticuerpos que suelen generar rechazo hiperagudo están dirigidos contra moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Estos anticuerpos se suelen inducir en receptores que han recibido un trasplante previo, transfusiones sanguíneas, o han cursado con uno o varios embarazos. A estos pacientes se les cataloga

(*continúa*)

booksmedicos.org

Recuadro 15-3. Papel de las citocinas en la enfermedad injerto-huésped (*continuación*)

como hiperinmunizados y en ellos es importante hacer pruebas de compatibilidad de MHC y de grupos sanguíneos, lo mismo que efectuarles una plasmaféresis (eliminación de anticuerpos de la sangre) antes de someterlos al trasplante.

La reacción aguda celular se da a los pocos días o semanas de haber recibido el trasplante. En este caso sí hay infiltración de células del receptor al órgano donado, en especial linfocitos T citotóxicos que responden a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad no compatibles entre el donador y el recipiente. Los linfocitos T citotóxicos del receptor atacan y destruyen el órgano donado a través de la secreción de factor de necrosis tumoral, así como de perforina y granzima. Se ha observado que, antes de que inicie la infiltración de linfocitos T citotóxicos, hay infiltración de una subpoblación de células NK que se activan por contacto con las células del donador y liberan TNF e IFNg, lo cual promueve la diferenciación de linfocitos Th1. Otra hipótesis sugiere que el rechazo agudo celular se debe a la pérdida de linfocitos Treg que expresan moléculas de activación en la superficie y son eliminados por mecanismos de citotoxicidad mediados por linfocitos NK, o bien porque hay infiltración del órgano donado por linfocitos Th1 y Th17 del receptor que inducen la secreción de IL-6, la cual es una citocina que inhibe la diferenciación de los linfocitos Treg.

La reacción aguda humoral se debe a que los linfocitos T cooperadores secretan interleucinas que activan linfocitos B e inducen la síntesis y secreción de anticuerpos antidonador, también llamados antialogénicos. Éstos destruyen las células del órgano donado a través de un mecanismo de citotoxicidad mediada por anticuerpos y/o por activación de la cascada del complemento. La infiltración celular observada en el órgano donado es de neutrófilos; en tales casos suele haber depósito de C4d que deriva de la degradación de C4b, depósitos que no se observan en la reacción aguda celular.

La reacción de rechazo crónico se define como el ataque persistente del sistema inmunológico sobre el MHC propio debido a la pérdida de la función alogénica meses después de haber recibido el trasplante. El haber sufrido un episodio agudo y transitorio de rechazo agudo suele acompañar el desarrollo de la reacción de rechazo crónico. La causa de fondo es que péptidos derivados del injerto son capturados por células presentadoras de antígeno del receptor que activan linfocitos T de memoria, los cuales se diferencian en linfocitos T cooperadores, que secretan citocinas que favorecen en forma directa el daño al injerto (o bien que inducen a linfocitos B del receptor a sintetizar anticuerpos antialogénicos) o que activan macrófagos y monocitos que han infiltrado el injerto, lo que induce una mayor secreción de citocinas y factores de crecimiento que, eventualmente, inducen la proliferación del músculo liso y la síntesis de proteínas de la matriz extracelular en el entorno de los vasos del injerto, reduciendo la luz de los mismos, lo cual causa isquemia y fibrosis. Hace poco se describió que uno de los muchos factores que se secretan es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que promueve el reclutamiento de linfocitos T del receptor en el injerto, así como el inicio de vías de señalización mediada por mTOR/Akt en las células endoteliales que favorecen un entorno proinflamatorio.

Las citocinas están involucradas en cada uno de los tipos de reacción, ya que ejercen una función crucial en la diferenciación, maduración y activación de las diferentes poblaciones celulares involucradas. La solución hasta la fecha ha sido inmunosuprimir al receptor, excepto en trasplantes autólogos, para evitar la cascada de eventos de activación de poblaciones celulares mediadas todas por citocinas. Sin embargo, este procedimiento puede tener consecuencias fatales si se desarrolla una enfermedad linfoproliferativa postrasplante, que casi siempre es causada por la proliferación no controlada de linfocitos B infectados por el virus de Epstein-Barr del receptor.

Estos procesos de enfermedad injerto-huésped se pueden dar en cualquier tipo de trasplante: médula ósea, riñón, córnea, intestino, corazón, hígado, etcétera.

booksmedicos.org

poblaciones inmunológicas que son reclutadas al sitio en que se está preparando la respuesta inmunológica.

Conviene destacar que la clasificación de las poblaciones celulares asociadas con la respuesta inmunológica innata (macrófagos, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células NK y células epiteliales) y adaptativa (linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NKT, células dendríticas, células plasmáticas y células endoteliales) resulta una herramienta meramente didáctica para el estudio y comprensión de las mismas; con el tiempo se han descrito nuevas subpoblaciones o nuevas funciones celulares que establecen un entrecruzamiento funcional de todas las poblaciones celulares que participan en la respuesta inmunológica (véase Recuadro 15-3).

El universo de las poblaciones celulares con acción sobre la respuesta y regulación inmunológicas se enriqueció hace poco con una nueva población a la que se llamó células linfoides innatas, las cuales tienen cierta semejanza con las células NK, pero una función relacionada de manera más directa con respuestas inmunológicas innatas muy tempranas (véase Recuadro 15-4).

A pesar de los avances en la investigación para dilucidar las funciones de las citocinas, es necesario comprender con mayor detalle los mecanismos de

RECUADRO 15-4. CITOCINAS Y REGULACIÓN DE LAS CÉLULAS LINFOIDES INNATAS

Las células linfoides innatas conforman una familia de tres diferentes subpoblaciones. Las del grupo 1 expresan sobre todo IFN-γ, las del grupo 2 expresan IL-5, IL-9 e IL-13, y las del grupo 3 expresan IL-22 y/o IL-17. En realidad, poseen un patrón de expresión de citocinas similar a las subpoblaciones Th2, Th17 y Th22. La función de las células de los grupos 1 y 3 es de protección contra bacterias, parásitos intracelulares, hongos, parásitos, enfermedades autoinmunes, alergias y obesidad. Las células del grupo 2 se consideran como la fuente más importante de IL-4, IL-5, IL-9 y GM-CSF, que son poderosos inductores de eosinófilos, producción de moco, activación alterna de macrófagos, contractilidad muscular y mastocitosis. Además, contribuyen a la reparación de tejidos y quizá se asocian con homeostasis metabólica, obesidad y estrés dietético. Las citocinas que inducen la proliferación de estas células linfoides innatas son la IL-2, IL-7, IL-4 e IL-9; en especial la IL-7.

Las células del grupo 2 también son capaces de presentar antígeno a los linfocitos T, aunque de manera menos eficaz que las células dendríticas, y de provocar la secreción de IL-2 al generar un ambiente enriquecido con la misma e inducir la proliferación de estas células linfoides innatas del grupo 2. Aunque al principio esta población celular se asociaba con la respuesta inmunológica aguda innata y remodelación tisular, ahora se sabe que también se relacionan con la regulación de la inmunidad adaptativa, la inflamación crónica y la homeostasis metabólica. Esto se debe a que se localizan en las barreras mucosas en íntima proximidad con las superficies epiteliales.

Las células del grupo 1 son $CD127^{+}34^{-}$ $c\text{-}Kit^{-}CD161^{+}CD56^{-}Tbet^{+}KIR3DL1^{-}NKp44^{-}IL\text{-}15Ra^{-}$ $IL\text{-}1R1^{-}$ y secretan IFNg; por lo anterior, se les considera funcional y fenotípicamente similares a los linfocitos Th1. Estas células se acumulan en la lámina propia del intestino de pacientes con enfermedad de Crohn.

Una característica esencial de estas poblaciones celulares es su elevada plasticidad, al parecer regulada por el factor de transcripción Tbet (que se considera específico de los linfocitos Th1) y por la interleucina 12 y la interleucina 23. Al parecer estas células se desarrollan después de la colonización del intestino, están relacionadas con las respuestas inmunológicas innatas muy tempranas contra bacterias y refuerzan el papel regulador de la microbiota intestinal sobre el desarrollo y la especificidad del sistema inmunológico del individuo desde el nacimiento.

booksmedicos.org

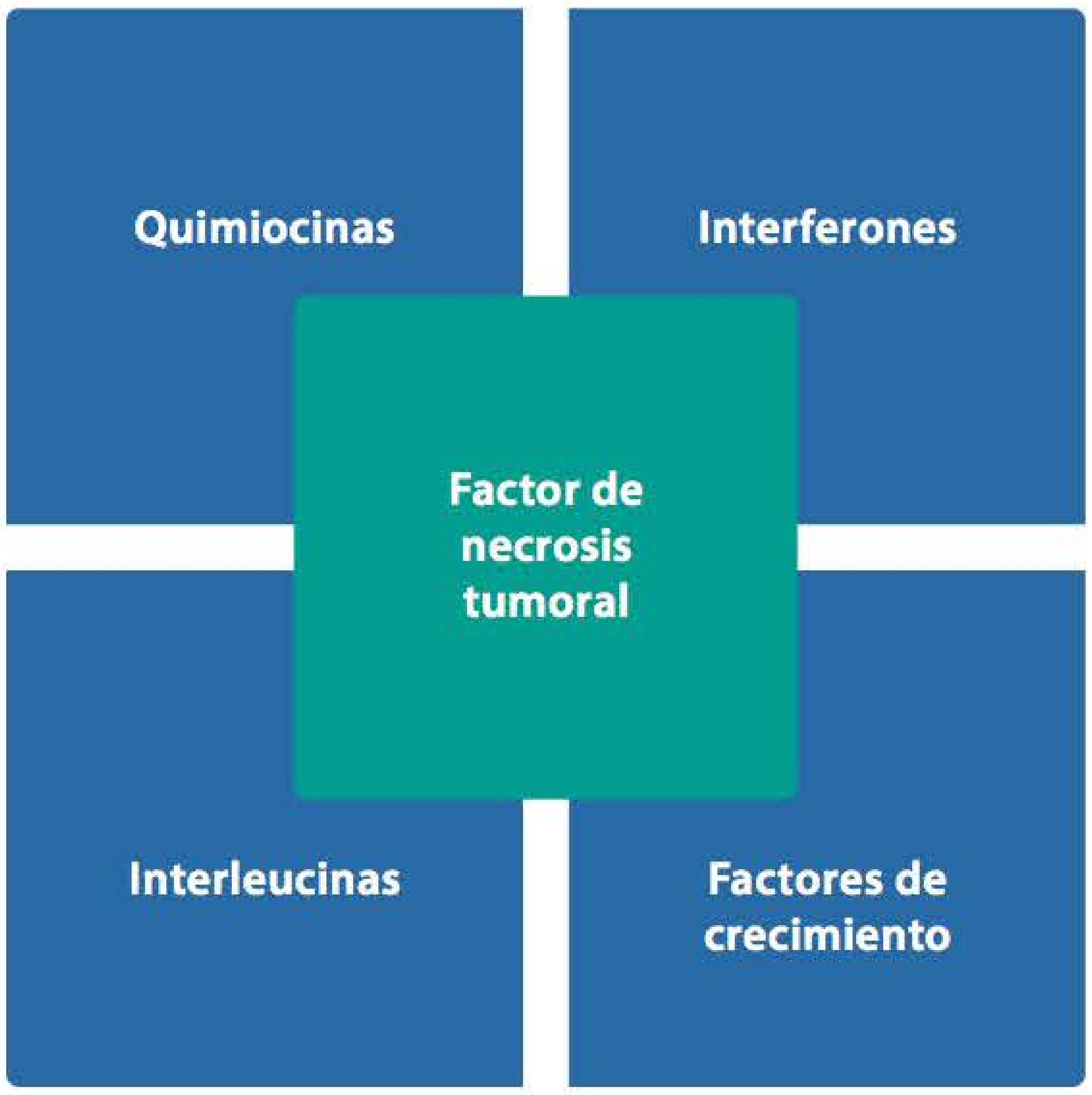


Figura 15-6. Representación de las interacciones que modulan el equilibrio entre todas las citocinas y que mantienen la homeostasis inmunológica.
A pesar de que el TNF no es el principal regulador, sí se le puede considerar una molécula reguladora muy importante.

la regulación del sistema inmunológico, ya que éste es un sistema de discriminación entre lo propio y lo no propio relacionado de modo estrecho con el macro y el microambiente en el que se desarrolla y desempeña el individuo, y que ejerce funciones de reconocimiento, tolerancia, ataque, limpieza y regeneración tisular. En este mismo sentido, la manipulación exagerada de estas moléculas puede tener efectos deletéreos en la salud de las personas, ya que se altera el delicado equilibrio entre proinflamación y antiinflamación que median las citocinas (Figura 15-6).

Los numerosos estudios y trabajos científicos realizados sobre estas moléculas nos permiten hoy en día tener acceso a casi todas las citocinas descritas en su forma recombinante; algunas de éstas se utilizan como terapia en infecciones virales, melanomas, esclerosis múltiple y algunos tipos de leucemias. Esta senda puede favorecer los esquemas actuales de tratamiento, pero se requiere profundizar en el conocimiento de esta maravillosa y compleja red de moléculas que comunican absolutamente a todas las células del organismo.

Resumen

La respuesta inmunológica es producto de una compleja interacción de numerosas poblaciones celulares que interactúan para favorecer la homeostasis; no es sólo un sistema de defensa, sino más bien un sistema de discriminación que le permite al individuo adecuarse a su entorno gracias al reconocimiento de agentes extraños, internos o externos. Para poder ejercer en forma eficiente su función, el sistema inmunológico necesita mecanismos de comunicación y activación muy finos.

Las citocinas, proteínas de muy bajo peso molecular secretadas por prácticamente todas las células nucleadas del organismo, ejercen un sinfín de efectos sobre las mismas células que la secretaron, o sobre otras células a distancia. Sus principales acciones se relacionan con el hecho de favorecer la comunicación entre poblaciones celulares y regular el comportamiento de las mismas. El concepto *citocinas* incluye las interleucinas, linfocinas, adipocinas, quimiocinas, moléculas de señalización y moléculas de diferenciación celular relacionadas con embriogénesis. En estado basal, la concentración sérica de las citocinas es a nivel picomolar, pero ésta puede aumentar hasta mil o más veces cuando el sistema responde a algún agente extraño.

En el capítulo se exponen las principales, aunque no todas, actividades de las interleucinas y las quimiocinas, que son las citocinas de mayor interés para el médico y su práctica clínica. Las figuras muestran de manera visual la gran similitud estructural que hay entre los numerosos receptores específicos que se han descrito hasta la fecha y que expresan la diversidad que el sistema inmunológico ha adquirido a lo largo del tiempo. También se esquematiza la forma en que numerosos receptores comparten cadenas α, β o alguna otra, lo que favorece la comprensión del concepto pleiotropismo de las citocinas. Un par de figuras muestra la función de comunicación y regulación de las diversas interleucinas en cuanto a la diferenciación de subpoblaciones linfocitarias T; la observación detallada de las imágenes expone

booksmedicos.org

cómo una misma interleucina, en diferentes contextos, induce distintos procesos de diferenciación y, en ocasiones, de reprogramación.

Las tablas confirman que la idea que se tenía acerca de la existencia de unas cuantas citocinas ha sido rebasada. Se han descrito más de 180 genes diferentes que codifican para al menos 250 distintas citocinas, que incluyen al menos 160 interleucinas, 50 quimiocinas y otras tantas adipocinas. Hace poco se descubrió la familia CX de quimiocinas, y seguramente la descripción de más citocinas y sus nuevas actividades pleiotrópicas seguirá en aumento.

Las ilustraciones científicas fueron amablemente donadas por el Dr. Rodrigo Arreola y construidas mediante el programa "VMD – Visual Molecular Dynamics" desarrollado por Theoretical and Computational Biophysics Group de la Universidad de Illinois at Urbana-Champaing, como herramienta gráfica para la comunidad científica (Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K., "VMD - Visual Molecular Dynamics", J. Molec. Graphics, 1996, vol. 14, pp. 33-38.) http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/"

PDB ID. 1ITF: The three-dimensional high resolution structure of human interferon alpha-2a determined by heteronuclear NMR spectroscopy in solution. Klaus W, Gsell B, Labhardt AM, Wipf B, Senn H. J Mol Biol. 1997;274(4):661-75.

PDB ID. 1AU1: The crystal structure of human interferon beta at 2.2-A resolution. Karpusas M, Nolte M, Benton CB, Meier W, Lipscomb WN, Goelz S. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(22):11813-8.

PDB ID. 1RFB. Structure of recombinant bovine interferon-gamma at 3.0 A resolution. Samudzi CT, Rubin JR. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 1993;49(Pt 6):513-21

PDB ID. 3ALQ: Solution of the structure of the TNF-TNFR2 complex. Mukai Y, Nakamura T, Yoshikawa M, Yoshioka Y, Tsunoda S, Nakagawa S, Yamagata Y, Tsutsumi Y. Sci Signal. 2010;3(148):ra83.

Lecturas sugeridas

Henden AS, Hill GR; Cytokines in Graft-versus-Host Disease; *Journal of Immunology* 2015, vol 194 (10): 4604-4612.

Eberl G, Colonna M, Di Santo JP, McKenzie AN; Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology; *Science* 2015 May 22; 348(6237)

Fillatreau S. Regulatory plasma cells; *Curr Opin Pharmacol*; 2015 May 12;23:1-5

Van Kempen TS, Wenink MH, Leijten EF, Radstake TR, Boes M; Perception of self: distinguishing autoimmunity from autoinflammation; *Nat Rev Rheumatol* 2015 May 12.

Rathinam VA, Vanaja SK & Fitzgerald KA, Regulation of inflammasome signaling. *Nature Immunology* 13: 333-342, 2012.

booksmedicos.org

Capítulo 16

Cooperación T-B

MARTHA C. MORENO LAFONT • RUBÉN LÓPEZ SANTIAGO

INTRODUCCIÓN

Contenido del capítulo

Linfocitos B

Eventos tempranos en la generación de anticuerpos a antígenos dependientes de linfocitos T

Interacción T-B, Tfh

Lecturas sugeridas

La cooperación entre los linfocitos T y B es crucial para establecer una respuesta inmunológica adaptativa adecuada. Ya se conocen los movimientos moleculares que ocurren en cada una de estas células para establecer la sinapsis inmunológica completa y los cambios dinámicos hacia el interior de las mismas. En seguida se abordan los detalles moleculares en la cooperación T-B para la respuesta timo dependiente, así como la respuesta de los linfocitos B hacia antígenos timo independientes.

LINFOCITOS B

En ratones se han demostrado cinco poblaciones de linfocitos B con capacidad para producir anticuerpos:

a) Linfocitos B1: se subdividen en linfocitos B1a y linfocitos B-1b; comprenden el 3% de los linfocitos del bazo, aunque se encuentran además en las cavidades peritoneal y pleural.
b) Linfocitos B2: se subdividen en linfocitos B de zona marginal (15%) y linfocitos B foliculares convencionales (70% de los linfocitos B del bazo); son linfocitos B que poseen un fenotipo y propiedades funcionales únicas. Pueden ser identificados por la expresión en membrana de IgM, IgD, CD23, CD21 y CD38. Los linfocitos de la zona marginal participan con mayor alcance ante antígenos timo independientes. Estos linfocitos están ubicados de forma estratégica, cerca de los macrófagos y del seno marginal en el bazo, lo que les permite exponerse a los antígenos que son transportados en la sangre. Los linfocitos B foliculares están posicionados a un lado de la zona de T, lo que les facilita responder a antígenos timo dependientes.
c) Linfocitos B reguladores: son células con funciones reguladoras, productoras de IL-10 y TGFβ, que expresan CD80/CD86 y FasL. Poseen diversos mecanismos para regular la respuesta inmune, que incluyen el restablecimiento del balance Th1/Th2 a través de IL-10 y la inhibición de la diferenciación de Th1 y Th17, aunque promueven la proliferación de linfocitos T reguladores (Treg). Estas funciones reguladoras no sólo las realizan por

booksmedicos.org

medio de la secreción de IL-10 y TGFβ, sino a través del contacto célula-célula entre las moléculas CD80/CD86 en el linfocito Breg que se unen al CD28 o al CTLA4 en un linfocito T efector (lo que provoca la diferenciación de éste a Treg), o mediante la trimerización de FasL en la célula Breg, que provoca la muerte por apoptosis de la célula portadora de Fas (linfocito efector).

Los linfocitos B1 son una subpoblación de linfocitos B que se autorrenuevan. Su principal función es la producción constitutiva de anticuerpos IgM naturales; muchos de éstos son autorreactivos y con frecuencia dirigidos contra polisacáridos capsulares, lo cual brinda protección temprana contra una variedad de patógenos. Aunque al principio los linfocitos B1 se identificaron por la expresión de la molécula CD5, después se encontró una población de linfocitos B en el peritoneo con el fenotipo de los linfocitos B1 que no expresaban CD5, lo que dio origen a la subclasificación de estos linfocitos como B-1a (CD5+) y B-1b ($CD5^-$). Ambas subpoblaciones, B-1a y B-1b, presentan el fenotipo CD19+CD23–CD43+CD11d+CD5+/–. Los linfocitos B-1a son numéricamente superiores a los B-1b, y se ubican en su mayoría en las cavidades peritoneal y pleural. En el ratón adulto, los linfocitos B1 se restringen en especial a la cavidad peritoneal, aunque existe una pequeña proporción de estas células en el bazo. No obstante, los linfocitos B1 esplénicos y peritoneales se comportan de forma distinta. Los linfocitos B1 de la cavidad peritoneal expresan, en forma constitutiva, el factor de transcripción STAT-3 fosforilado. Uno de los aspectos más relevantes de los linfocitos B1 peritoneales murinos es su capacidad de autorrenovación, ya que producen y liberan IL-10, factor autócrino que media la proliferación y sobrevida de los mismos. Se ha demostrado que tanto la quimiocina CXCL12 (SDF1) como la IL-10 contribuyen de manera sinérgica al mantenimiento del comportamiento de los linfocitos B peritoneales y en particular de la subpoblación de linfocitos B-1a. Se sugiere que la acción de la IL-10 sobre los linfocitos B-1a es potenciar los efectos del SDF1 producidos por las células mesoteliales presentes en la cavidad. Esta quimiocina tiene como función mantener la sobrevida, retenerlos en la cavidad peritoneal y favorecer la proliferación de los linfocitos B1. Se ha reportado que el NFAT (factor nuclear de linfocitos T activados) es fundamental para el desarrollo de los linfocitos B-1a en el bazo y en el peritoneo.

Los anticuerpos naturales presentes en el suero contribuyen con la primera línea de defensa contra agentes infecciosos extracelulares, y son producidos de manera T independiente por los linfocitos B1. Estos anticuerpos representan la primera protección frente a bacterias encapsuladas o virus. Los anticuerpos naturales con especificidad antifosforilcolina (PC) reconocen el epítopo PC del polisacárido de la pared del *Streptococcus pneumoniae* y protegen a ratones contra una infección letal de este microorganismo. Cuando se inmunizan ratones con *Streptococcus pneumoniae*, LPS o con las citocinas IL-5 o IL-10, se induce la migración de linfocitos B1 hacia el bazo, donde se diferencian a células plasmáticas productoras de IgM o IgA. Además, los linfocitos B1 cumplen un papel fisiológico, ya que están implicados en la remoción de células envejecidas y apoptóticas y en mecanismos de inmunomodulación.

A diferencia de los linfocitos B-1a, los linfocitos B-1b proliferan en respuesta a la exposición antigénica, aunque se desconoce si dicha expansión clonal ocurre antes o después de la migración de las células B-1b a los tejidos linfoides. Si la inmunización es repetitiva, los linfocitos B-1b incrementan la producción de anticuerpos antígeno-específicos, lo que suele ocurrir en el bazo.

En los humanos, la zona marginal es un área altamente transitada por células sanguíneas provenientes de la arteria esplénica que se ramifica en arteriolas rodeadas de PALS (por sus siglas en inglés *periarteriolar lymphoid sheath* o vaina linfática periarteriolar); aunque esto no ocurre tanto como en los roedores). Existen diferencias entre los linfocitos B de zona marginal de roedores y humanos. Los linfocitos B de zona marginal en humanos expresan los marcadores $IgM^{high}IgD^{low}CD1c^{+}CD21^{high}CD23^{-}CD27^{+}$, mientras que en los roedores expresan los marcadores $IgM^{high}IgD^{low}CD21^{high}CD23^{-}CD1d^{high}$. En los humanos, además del bazo, estos linfocitos se encuentran también en la pared interna de los senos subcapsulares de los ganglios linfáticos, en las criptas epiteliales de las amígdalas y en el domo subepitelial de las placas de Peyer. Estos linfocitos son capaces de diferenciarse a células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos para polisacáridos microbianos (antígenos timo independientes), aunque también están involucrados en respuestas timo específicas. Una característica de los linfocitos B de zona marginal es la producción de IgD.

En roedores, los linfocitos B de la zona folicular se encuentran a un lado de la zona de T. En estos sitios los linfocitos B reconocen y responden al antígeno y otros ligandos que son reconocidos por diversos receptores que se generan durante la maduración del linfocito B, como el receptor para el fragmento Fc de inmunoglobulina (FcR) y los receptores para complemento (CR). El linfocito B se activa e inicia una etapa proliferativa, cuya extensión depende de manera significativa de la afinidad del receptor con el ligando;

booksmedicos.org

al salir del ciclo celular, el linfocito se diferencia a linfocito B de memoria, que se reserva para posteriores exposiciones al ligando, o se transforma en célula plasmática productora de anticuerpos. La región del folículo linfoide, en la que se concentran los linfocitos B activados, tiene características histológicas y funcionales que la distinguen; a esta región se le conoce como centro germinal (Figuras 16-1 y 16-2).

Eventos tempranos en la generación de anticuerpos a antígenos dependientes de linfocitos T

El sistema inmunológico tiene la capacidad de producir anticuerpos en respuesta a la exposición antigénica. Estos anticuerpos tienen alta afinidad y especificidad por los epítopos del antígeno. Una pregunta relevante es el número de células que responden a un antígeno determinado.

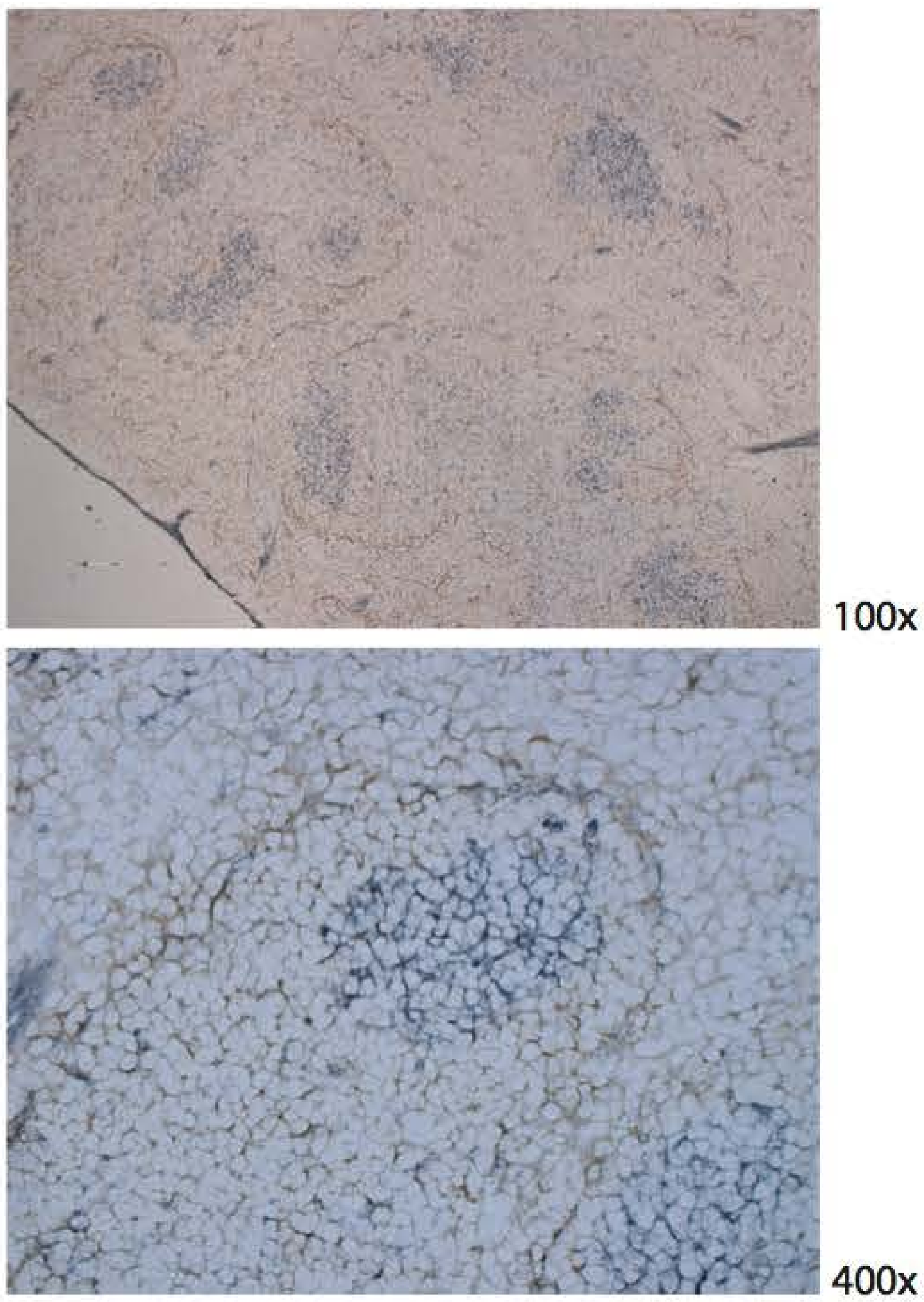


Figura 16-1. Fotografía de centro germinal murino en la que se aprecian las zonas clara y oscura.
Tinción con anticuerpo antiCD38 (café) y con lectina PNA (del inglés *peanut agglutinin*) (gris-azul).
Fotografías cortesía de: MC. María Gabriela Ramírez Suárez, Dr. Héctor Romero Ramírez y Dr. Rubén López Santiago.

Los linfocitos B de los folículos interaccionan con antígenos solubles de bajo peso molecular, que provienen del sistema linfático y entran al órgano secundario a través de difusión por los senos subcapsulares de los folículos. Los antígenos de alto peso molecular, complejos inmunes y virus son *presentados* en la superficie de los macrófagos que se encuentran en los senos. Además, los linfocitos B foliculares reconocen, mediante su BCR, antígenos que están presentes en la superficie de las células dendríticas foliculares (FDC).

Varias moléculas están implicadas en la presentación de antígenos al linfocito B por parte de macrófagos, células dendríticas o células dendríticas foliculares. Destacan MAC1, CR1 y CR2 (que presentan antígenos cubiertos de componentes del complemento); FcγRIIB (que presenta antígenos recubiertos de IgG), y DC-SIGN (por sus siglas en inglés *dendritic cell-specific ICAM3-grabbing non integrin*) (que presenta antígenos que contienen carbohidratos). Cabe mencionar que el propio linfocito B contiene receptores CR1 y CR2 y puede reconocer antígenos recubiertos por fragmentos del complemento, de forma independiente del BCR.

Una vez que el BCR (IgM o IgD) se une al antígeno específico, se inicia la activación del linfocito B. El linfocito B ejerce dos funciones cuando es activado por antígenos. Por un lado, el reconocimiento del antígeno activa una serie de reacciones bioquímicas que culminan con la proliferación y diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos. Por el otro, el linfocito B interioriza el complejo BCR-antígeno en vesículas endosomales, en las que procesa al antígeno para presentar epítopos del mismo, en asociación con moléculas MHC-II a los linfocitos Th CD4+.

La activación de los linfocitos B se da cuando dos o más BCR reconocen el antígeno multivalente al mismo tiempo (*cross linked*) (señal 1). Al mismo tiempo, la molécula CR2 (CD21) reconoce el C3d/C3g del complemento unido al antígeno y, junto con las moléculas CD19 y CD81, envía la señal 2. Ambas señales son necesarias para iniciar la activación (Figura 16-3). Después del reconocimiento, las cadenas Igα e Igβ transducen la señal de reconocimiento al fosforilar sus motivos ITAM (motivo de activación de inmunorreceptores basados en tirosina) mediante las proteínas tirosina cinasas Blk, Fyn o Lyn. Esta fosforilación inicia una serie de reacciones bioquímicas en cascada similares a las que se presentan en los linfocitos T; es decir, ya que un ITAM está doblemente fosforilado, se le une la proteína tirosina cinasa Syk, la cual se activa en el momento de la unión mediante sus dominios SH2.

Otra función de la proteína Syk es la fosforilación de la proteína de andamiaje (*scaffold protein*)

booksmedicos.org

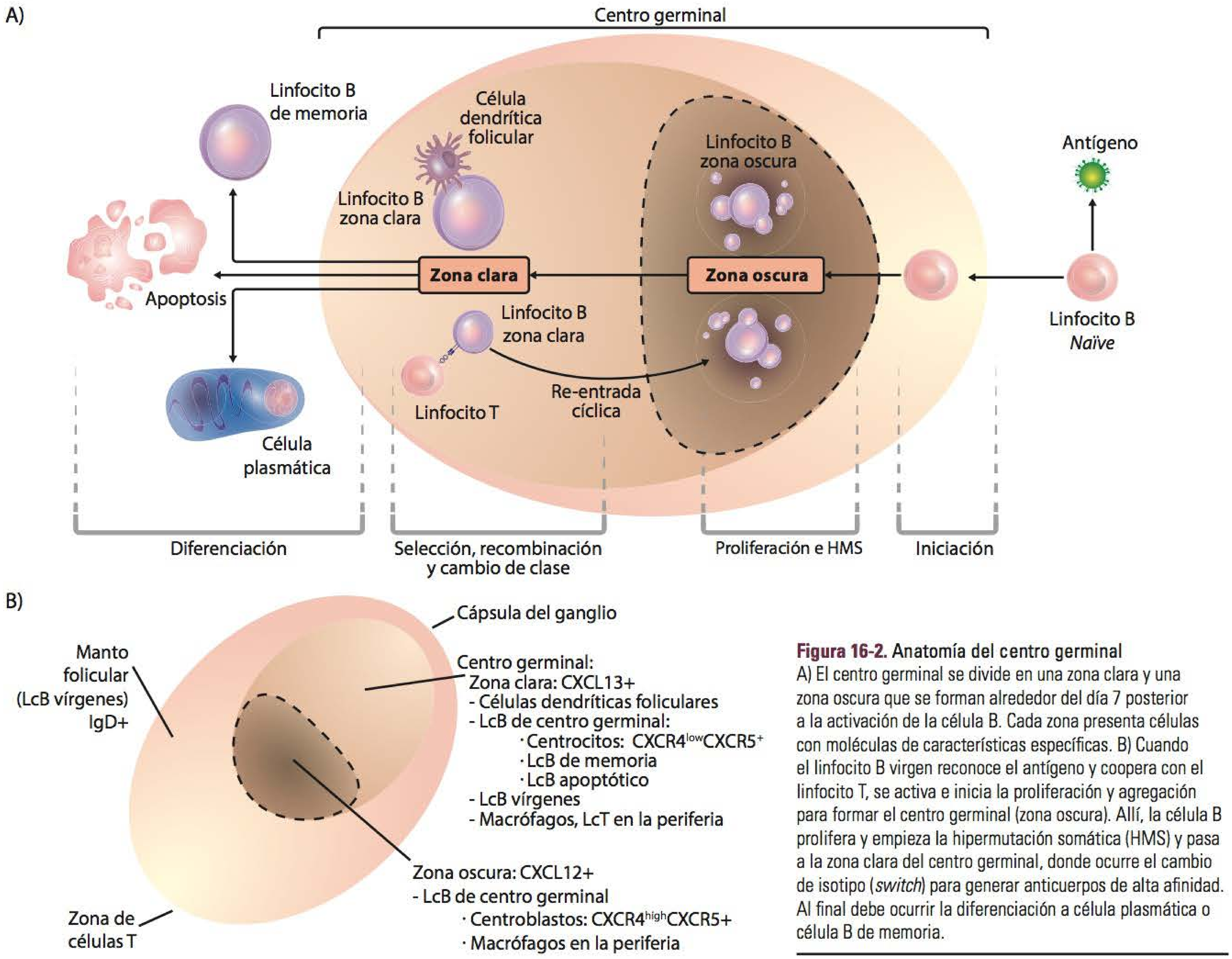


Figura 16-2. **Anatomía del centro germinal**
A) El centro germinal se divide en una zona clara y una zona oscura que se forman alrededor del día 7 posterior a la activación de la célula B. Cada zona presenta células con moléculas de características específicas. B) Cuando el linfocito B virgen reconoce el antígeno y coopera con el linfocito T, se activa e inicia la proliferación y agregación para formar el centro germinal (zona oscura). Allí, la célula B prolifera y empieza la hipermutación somática (HMS) y pasa a la zona clara del centro germinal, donde ocurre el cambio de isotipo (*switch*) para generar anticuerpos de alta afinidad. Al final debe ocurrir la diferenciación a célula plasmática o célula B de memoria.

SLP65 o BLNK, la cual tiene una función similar a la proteína LAT del linfocito T. Es decir, atrae otras proteínas de andamiaje y forman un complejo semejante al señalosoma que recluta la fosfolipasa C-g (PLC-g), que es activada mediante fosforilación por la Btk (del inglés *Bruton Tyrosine Kinase*, o tirosina cinasa de Bruton) e hidroliza el fosfoinositol difosfato (PIP_2) para formar inositol trifosfato soluble (IP_3) y diacil glicerol (DAG), que se queda anclado a la membrana. Al igual que en los linfocitos T, el IP_3 se acopla a los receptores rianodina presentes en el retículo endoplásmico, donde causa la liberación del Ca^{2+} hacia el citoplasma. Cuando el linfocito B detecta que tiene los almacenes de Ca^{2+} vacíos, abre los canales de Ca^{2+} presentes en la membrana plasmática para que entre más Ca^{2+} de espacio extracelular hacia el citoplasma. Este calcio se une a moléculas específicas, tales como calcineurina, que desfosforilan el factor

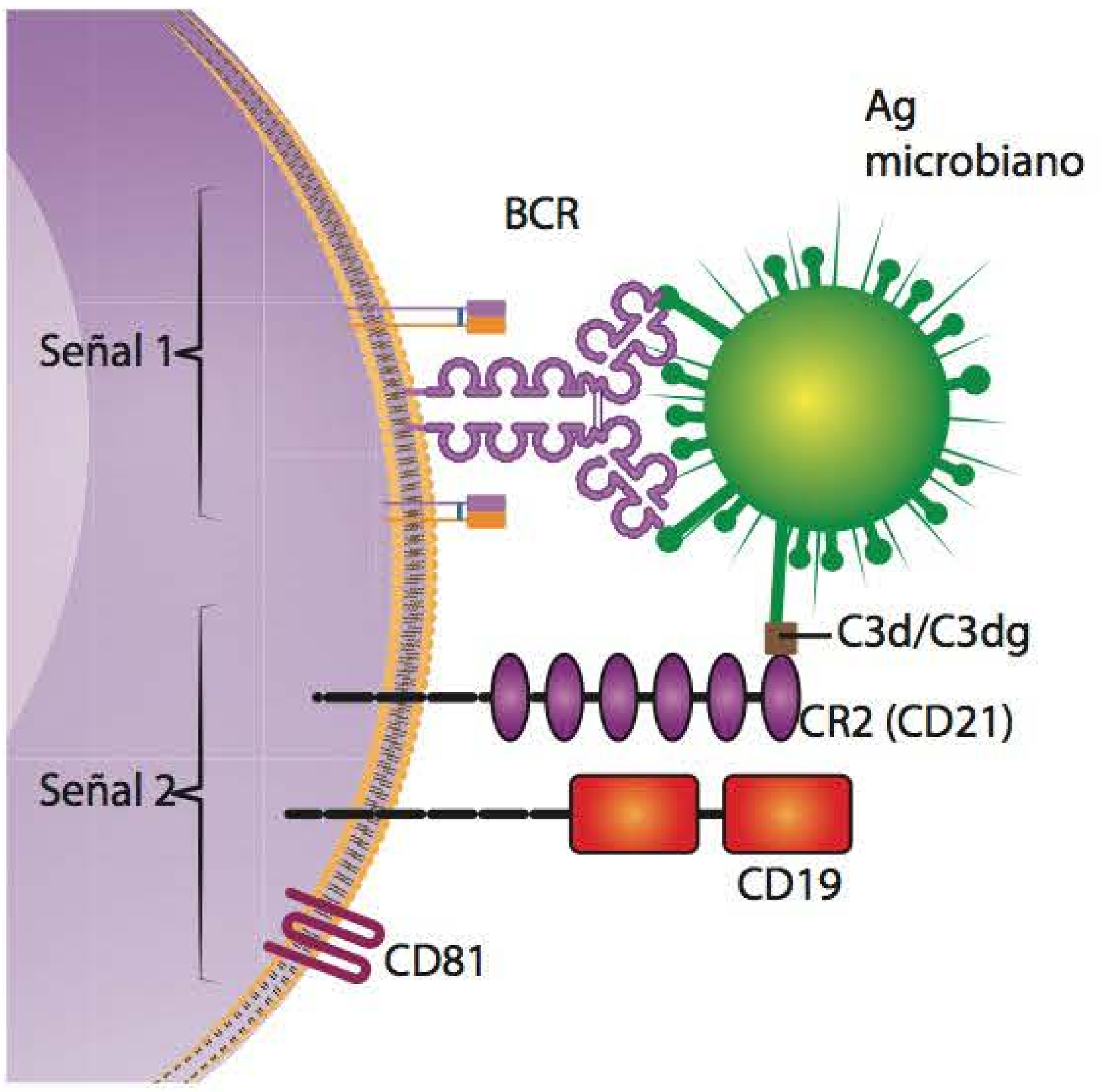


Figura 16-3. **Reconocimiento de las señales 1 y 2 del linfocito B virgen necesarias para su activación**
La señal 1 la envía el complejo BCR cuando reconoce el antígeno. La señal 2 es enviada por el complejo CR2 (CD21) al reconocer moléculas del complemento (C3d/C3g), junto con las moléculas CD19 y CD81.

booksmedicos.org

de transcripción NFAT para que pueda traslocarse al núcleo y promover la transcripción de genes. Por su parte, el DAG recluta y activa, junto con el Ca^{2+}, la serina/treonina cinasa C (PKC), misma que, a su vez, activa el complejo CARMA:BCL10:MALT1. Éste activa la cinasa del inhibidor de kB (IKK), el cual fosforila a IkB para que se una a ubicuitinas y se degrade en los proteasomas; lo anterior deja libre el factor de transcripción NF-kB, que se transloca al núcleo.

Por otro lado, el señalosoma recluta y activa la cascada de las MAPK, que incluye la activación de Sos→Ras→Raf→Mek→Erk. Este último se transloca al núcleo, donde fosforila y activa los factores de transcripción Elk y TF.

Las moléculas CD19, CD21 y CD81, conocidas como el correceptor del linfocito B, se unen a sus ligandos desde el momento en que el BCR está realizando el *cross link*. El ligando de la molécula CD21 son fragmentos C3dg o C3d, lo que sugiere que los antígenos recubiertos con fragmentos del complemento pueden ser reconocidos por los linfocitos B por medio del complejo CD21:CD19:CD81. Tal reconocimiento del antígeno induce la fosforilación de la región intracelular de CD19 y atrae a la fosfoinositol 3 cinasa (PI3K), misma que promueve la formación de fosfoinositol trifosfato (PIP_3), el cual, entre otras funciones, inicia la activación de actina y el movimiento del citoesqueleto, de la proteína cinasa C (PKC) y B (PKB), y de la fosfolipasa C (PLC). Las moléculas correceptoras activan una cascada similar de proteínas GTP que comprende Vav→Rac→Mekk→Jnkk→Jnk, el cual se transloca al núcleo para fosforilar la proteína Jun, la cual se asocia con Fos para dar lugar al factor de transcripción AP-1.

Estas cascadas de señalización que terminan con la activación de los factores de transcripción NF-kB,

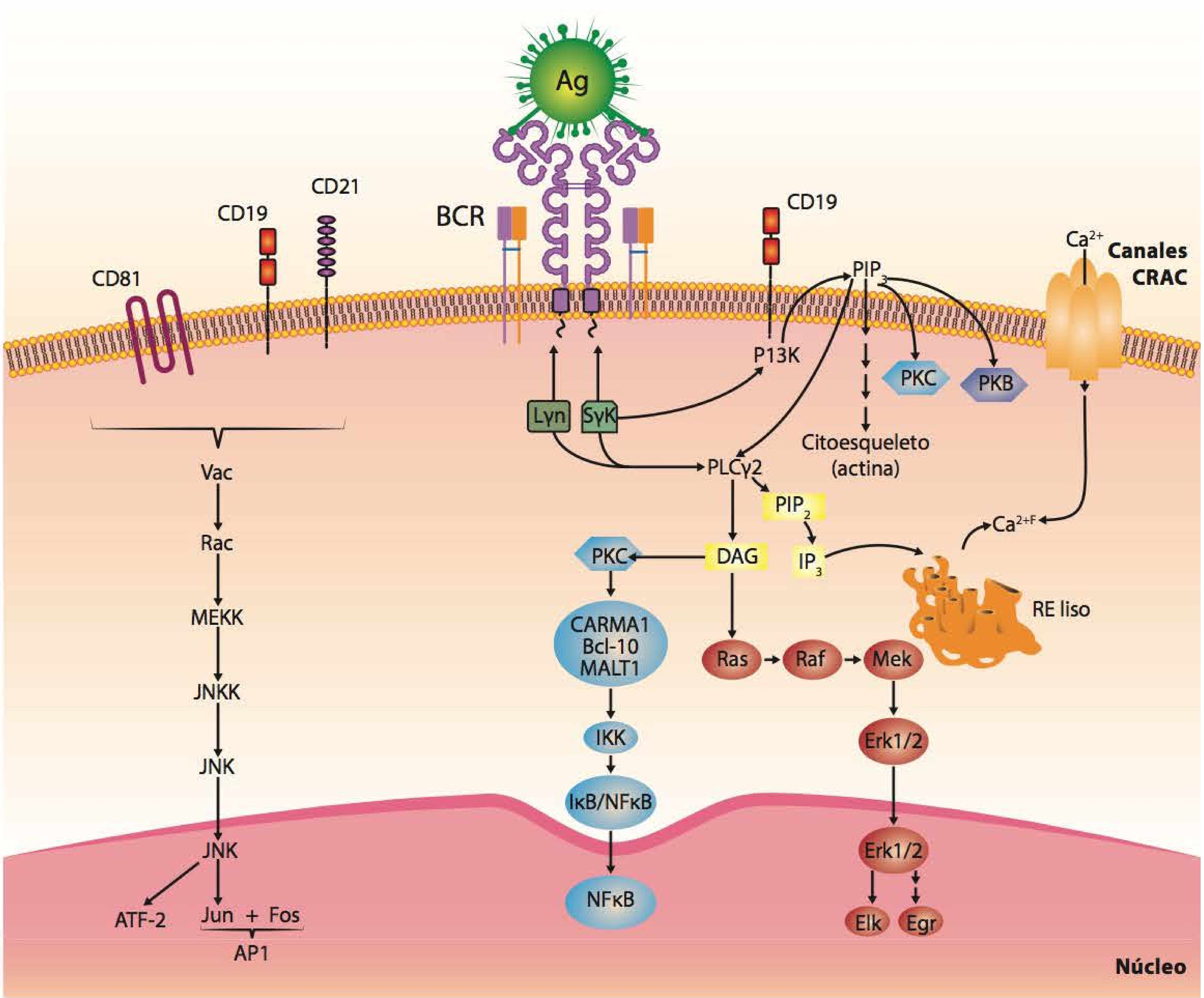


Figura 16-4. Activación del linfocito B
Cascadas de señalización y factores de transcripción.

booksmedicos.org

NFAT, Elk, TF y AP-1, entre otros, inducen la expresión de genes cuyos productos son necesarios para la activación y la diferenciación del linfocito B (Figura 16-4).

Los principales eventos que resultan después del reconocimiento del antígeno por el linfocito B son:

a) Activación de genes del ciclo celular que lleva al linfocito B a la proliferación (expansión clonal).
b) Activación de genes antiapoptóticos para evitar su muerte.
c) Aumento de la expresión de moléculas MHC-II y de las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86.
d) Activación de los genes y expresión de receptores para las citocinas secretadas por los linfocitos T.

Interacción T-B, Tfh

El evento más importante en la caracterización de la cooperación entre los linfocitos T y B se describió en 1968, aunque la historia se inició en 1949, cuando Burnet y Fenner trataron de explicar la respuesta inmunológica secundaria. En 1968 ya se conocía la estructura de los anticuerpos y se aseguraba que un linfocito B tiene la capacidad de sintetizar sólo un tipo de anticuerpo. Con los experimentos de inmunidad en trasplantes se demostró que si se transfería suero de un animal a otro, y después se realizaba un trasplante heterólogo de piel, éste se rechazaba lentamente (Figura 16-5).

Los primeros experimentos que demostraron la importancia de los linfocitos T en la producción de anticuerpos se hicieron en ratones timectomizados, en quienes se inhibía en forma notable la producción de anticuerpos, aun cuando tenían números normales de linfocitos B. La transferencia sólo de linfocitos B en animales irradiados subletalmente no era suficiente para reconstituir la capacidad de sintetizar anticuerpos. Sólo la transferencia simultánea de linfocitos T y linfocitos B reconstituía por completo la capacidad de producir anticuerpos luego de la administración del antígeno.

La cooperación entre los linfocitos T y B surge sin dudas al esclarecer los mecanismos de reconocimiento por las moléculas del MHC-II. El modelo actual de la interacción entre ambas células establece que el linfocito Th CD4$^+$ activado interactúa con el linfocito B por medio del reconocimiento del complejo trimolecular del TCR en la membrana del linfocito T, con el péptido-MHC-II sobre el linfocito B, el cual es seguido por la asociación entre moléculas coestimuladoras (por ejemplo CD80/CD86) en el linfocito B con su receptor CD28 en el linfocito T, o CD40 con CD40L (CD154) sobre linfocitos B y T, respectivamente. A este conjunto de interacciones moleculares se le llama sinapsis inmunológica, cuya formación tarda de 5 a 30 minutos para madurar, y es necesaria para la activación de ambas células (Figura 16-6). Después de 12 a 24 horas, el linfocito B expresa los receptores de las citocinas necesarias para su proceso de proliferación (24 a 96 horas) y su

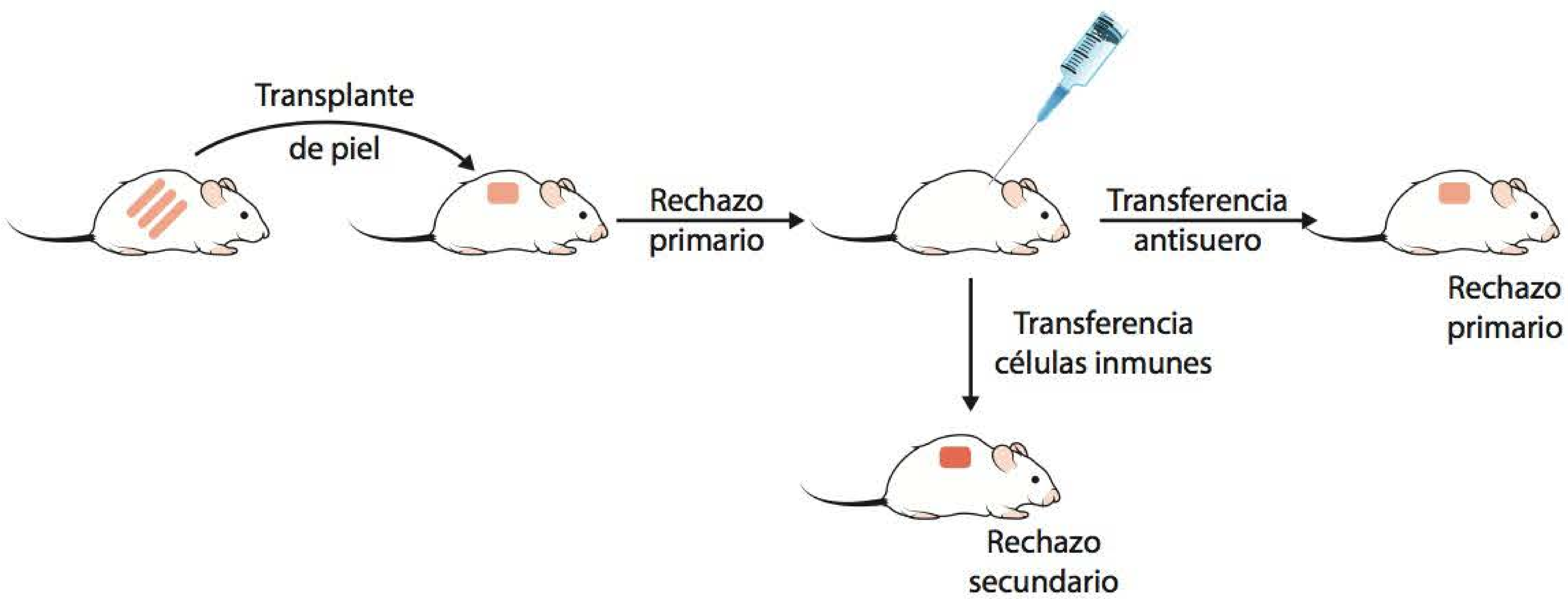


Figura 16-5.
En un trasplante alogénico, el ratón rechazará el trasplante en respuesta primaria. Si ese mismo animal recibe antisuero proveniente de un animal que previamente ha rechazado un trasplante, y luego se trasplanta, volverá a presentar rechazo primario; pero si recibe células linfoides provenientes de un animal que ha rechazado un trasplante alogénico, y se vuelve a trasplantar, el rechazo será más rápido y de mayor magnitud (respuesta secundaria).

booksmedicos.org

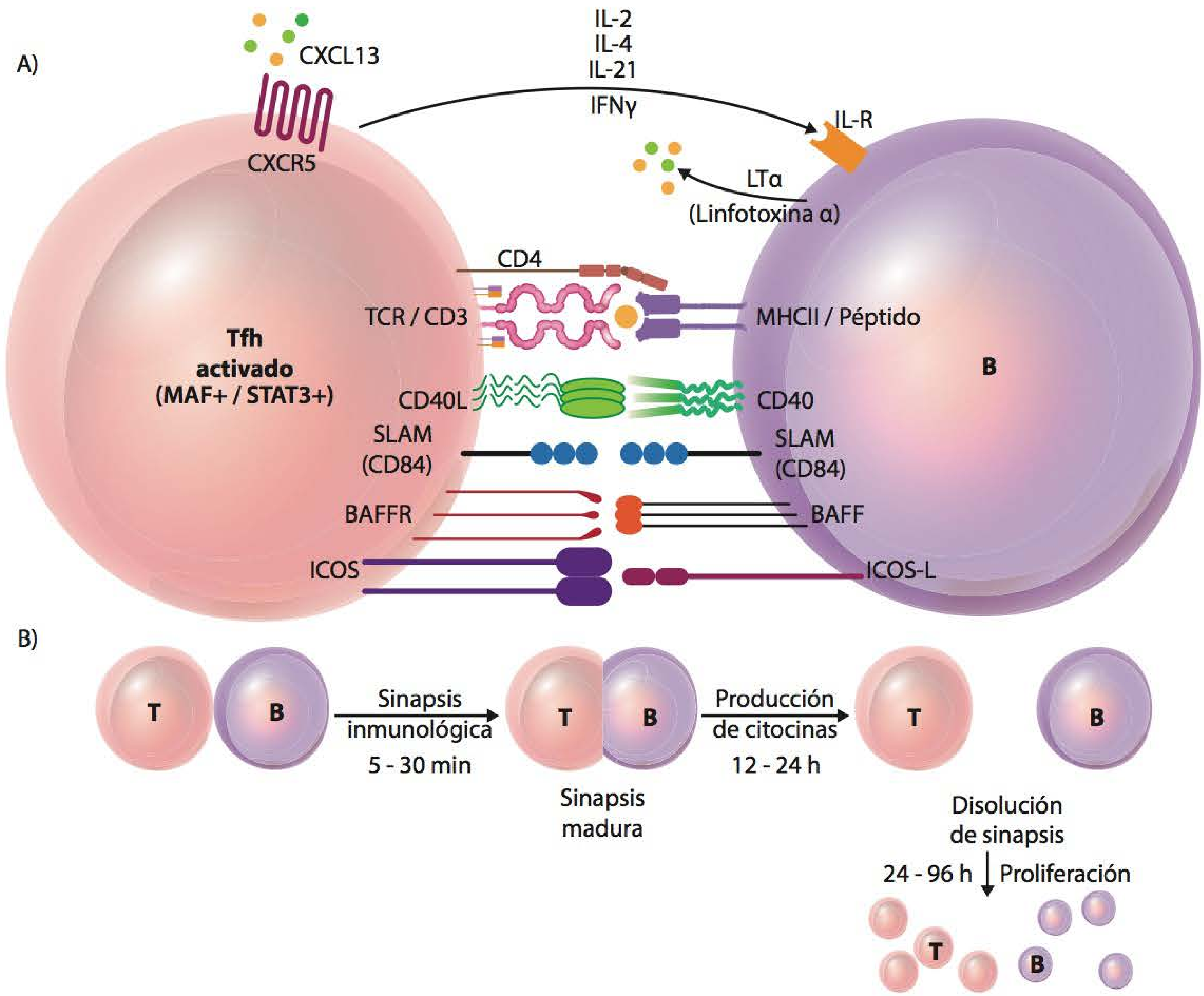


Figura 16-6. **Primeras señales de reconocimiento entre el linfocito Tfh y el linfocito B**
A) El linfocito Tfh, que previamente ha reconocido su antígeno específico, empieza a producir citocinas como IL-2, IL-4 o IFN-g e IL-21, y expresa ICOS y los factores de transcripción MAF y STAT3 en la zona de T. Después, en el límite entre la zona de T y la zona de B de los órganos linfoides, la célula Tfh empieza a expresar CXCR5 (receptor para quimiocina CXC5) para migrar hasta la zona de B. Expresa CD40L y SLAM, y ocurre la interacción con el linfocito B en la reacción de centro germinal. B) El inicio del contacto entre el linfocito Tfh y el linfocito B puede tardar de 5 a 30 minutos hasta tener una sinapsis madura. Esta sinapsis puede durar varias horas (de 12 a 24), ya que para la producción de citocinas y su liberación se requiere la señal continua del reconocimiento por su TCR. Después de 24 horas, las células se separan para continuar el proceso de proliferación. Algunos linfocitos B se diferencian a células plasmáticas y otros quedarán como linfocito B de memoria (Bm).

posterior diferenciación a célula formadora de anticuerpos o a linfocito B de memoria.

Los linfocitos Th CD4+ foliculares, Tfh, expresan el receptor para quimiocina CXCR5 y la proteína BCL6 (del *inglés B Cell Lymphoma 6*, o linfoma de linfocitos B6), y pierden la expresión de CCR7. Reciben su nombre porque son linfocitos Th CD4+ que migran hacia los folículos de linfocitos B con abundante expresión de la quimiocina CXCL13, que es reconocida por el CXCR5 en los órganos linfoides secundarios. La cooperación de los linfocitos Tfh con los linfocitos B induce que se forme el centro germinal y regula la activación y función de los linfocitos B *in situ*. Esta cooperación requiere que se presente el péptido en el contexto molecular MHC-II y su reconocimiento por el TCR, así como la señalización por medio de la interacción de moléculas coestimuladoras (p. ej., OX40, también llamada TNFSF4) y su ligando OX40L, ICOS (coestimulador de linfocitos T inducible; CD278) con ICOSL (CD295), CD40LCD40 y SAP–SLAM (del inglés *Signalling Lymphocytic Activation Molecule*, o molécula de señalización de activación linfocítica; CD84) (Figura 16-7).

La interacción ICOS–ICOSL provoca que el linfocito T secrete IL-2, IL-4, IL-10 e IL-21. Esto se ha demostrado en cepas mutantes en ICOS, que muestran el decremento de la reacción de centro germinal y de linfocitos Tfh. Se ha observado que la IL-21 tiene un papel redundante con la IL-4 sobre el linfocito B, que influye en la diferenciación del linfocito B y la producción de IgG1. Esta cooperación ocurre en el límite entre las zonas T y B y continúa en el folículo,

booksmedicos.org

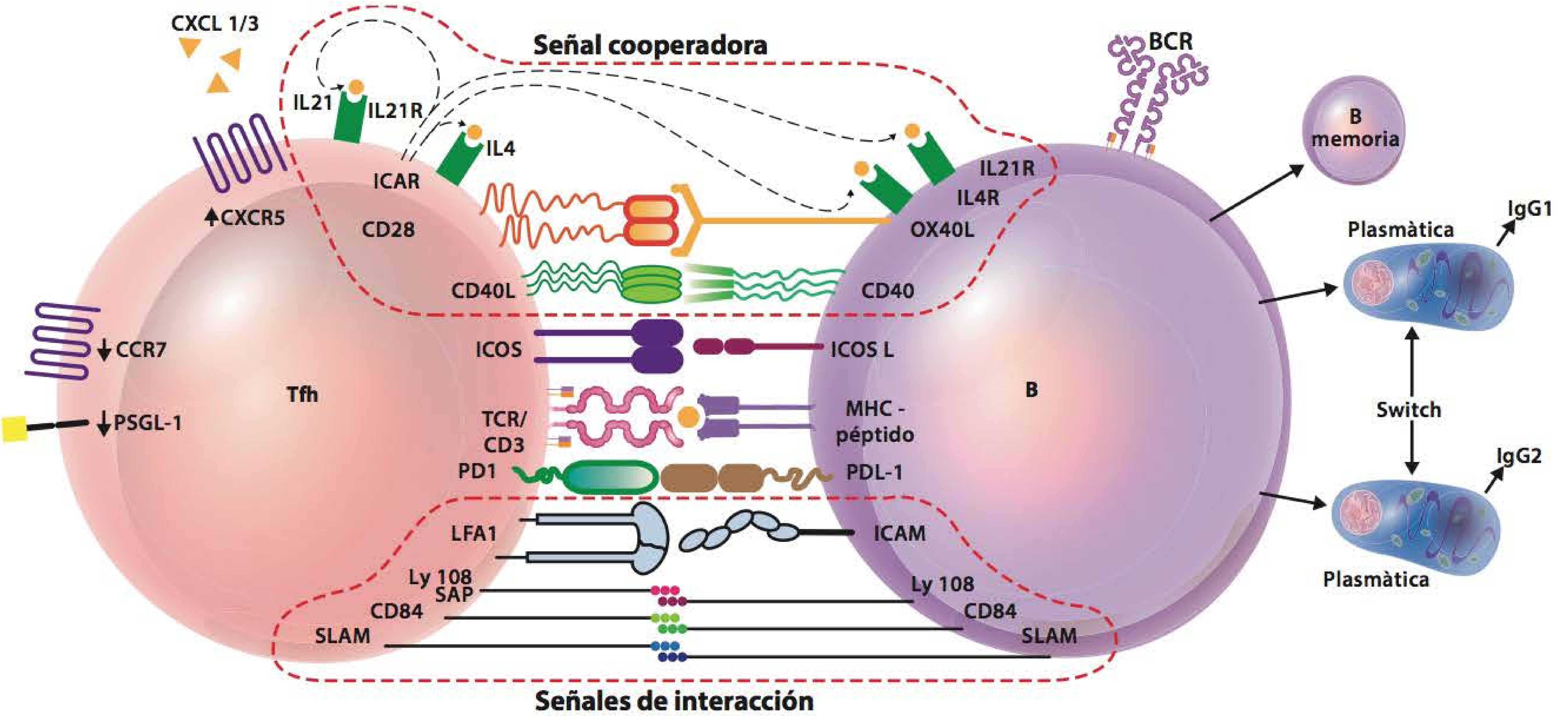


Figura 16-7. Sinapsis inmunológica entre las células Tfh y B
El receptor para quimiocina CXCR5 se encuentra aumentado en el linfocito Tfh y los receptores CCR7 y PSGL1 están disminuidos, lo que facilita la migración del linfocito Tfh al folículo para promover la sinapsis. Al inicio de la formación de la sinapsis, ICOS–ICOSL juegan un papel muy importante junto con las moléculas propias de las señales de interacción; por ejemplo, SAP-SAP, Ly108-Ly108 y LFA1-ICAM1. Una vez madura la sinapsis, empiezan las señales de cooperación que no sólo incluyen las moléculas de membrana (CD40-CD40L, CD28-OX40L), sino moléculas solubles, como IL-4 e IL-21, secretadas por el linfocito Tfh y reconocidas por el linfocito B mediante sus receptores específicos, para empezar a diferenciarse hacia linfocitos de centro germinal.

donde el linfocito Tfh contribuye con la reacción de centro germinal.

Por lo regular, los linfocitos Tfh expresan niveles bajos de CD40L en su membrana, los cuales, en principio, pueden interaccionar con cualquier linfocito B del centro germinal, que constitutivamente expresan CD40, de manera independiente de la expresión de ICOSL. Los linfocitos B del centro germinal expresan su BCR con la misma especificidad pero diferente afinidad, y presentan diferentes cantidades de complejos MHC-péptido. Cuando el linfocito T reconoce el complejo MHC-péptido por su TCR y se da el reconocimiento ICOS-ICOSL, se incrementa la respuesta del calcio intracelular. Esto hace que más moléculas de CD40L, almacenado con anterioridad en vesículas, se expresen con rapidez en la membrana celular. La expresión de CD40L en la membrana del linfocito T, y su reconocimiento por el linfocito B, hace que se exprese más ICOSL en el linfocito B y más ICOS en el linfocito T. Por último, la concentración de ICOSL se regula de modo negativo por la internalización de los BCR.

Reacción de centro germinal

Los centros germinales fueron descritos por primera vez por Walther Flemming en 1884, como zonas con una alta actividad mitótica en los folículos linfoides de los ganglios linfáticos y de otros tejidos linfoides. Cuando no hay patógenos, los órganos linfoides contienen folículos primarios, carentes de centro germinal y compuestos sobre todo por linfocitos B *naïve*.

Los centros germinales se desarrollan en respuesta al estímulo antigénico, ya sea por reconocimiento único del linfocito B o por la cooperación de los linfocitos T. Una vez que el linfocito B reconoce el antígeno, se forma un compartimento llamado manto de linfocitos B. Después, los linfocitos B se congregan en la frontera entre la zona de B y la PALS (zona de T), para establecer la cooperación con los linfocitos Th CD4+. Se ha demostrado que los centros germinales tardan de 6 a 8 días para formarse luego de la primoinmunización y alcanzan un máximo de proliferación alrededor del día 10. En este proceso se seleccionan las clonas con mayor afinidad hacia el antígeno (1 a 3 clonas). La figura 16-8 explica la cinética de formación de un centro germinal en un modelo de respuesta antigénica.

En cortes histológicos del centro germinal se pueden establecer dos compartimientos con base en su apariencia morfológica, rodeados por linfocitos B foliculares *naïve*.

a) La *zona oscura* está localizada cerca de la zona de T. Contiene gran cantidad de linfocitos B

booksmedicos.org

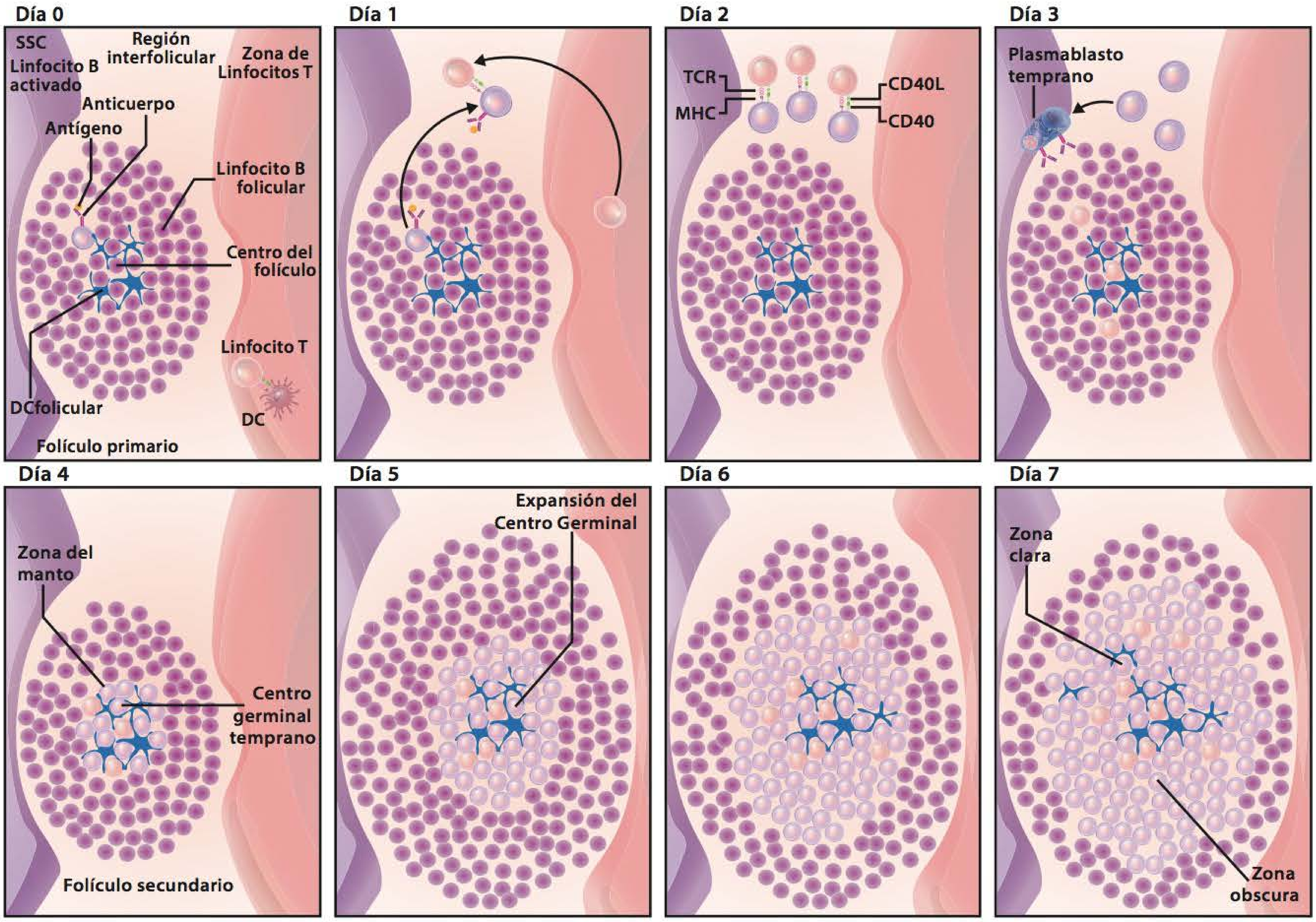


Figura 16-8. Cinética de formación del centro germinal maduro
En el día 0, se activan tanto las células B como las T al reconocer su antígeno específico. Esto ocurre en el folículo primario y en la zona de T, respectivamente. En el día 1, los linfocitos T y B activados migran a la zona interfolicular e inician la cooperación. En el día 3, los linfocitos Tfh migran al interior del folículo, y algunos linfocitos B se diferencian en células presentadoras de antígeno o en células plasmablastos tempranos que migran a los senos subcapsulares (SCS). En el día 4, los linfocitos B migran al centro del folículo, donde se encuentran la red de células dendríticas foliculares (FDC) y empiezan a proliferar, y empujan las células B residentes hacia la periferia, lo que da como resultado el centro germinal temprano, que consiste en blastos de células B rodeado de la zona del manto. A esta estructura también se le llama folículo secundario. En los días 5 y 6, el centro germinal se expande con rapidez ya que hay una alta proliferación de los blastos de células B. En el día 7, se forman las zonas clara y oscura y se establece el centro germinal maduro.

con una alta relación núcleo/citoplasma, por lo que parecen *oscuros* al microscopio; son células grandes, en proliferación y que no expresan el anticuerpo de superficie. Estas células se llaman centroblastos.

b) La *zona clara* se ubica en la zona distal de la zona oscura, cerca de la cápsula del ganglio linfático o de la zona marginal del bazo. Hay menor densidad de linfocitos B debido que están intercalados en la red de células dendríticas foliculares. Los linfocitos de la zona clara se denominan centrocitos, son pequeños, no están proliferando y expresan IgD de superficie. También se encuentran linfocitos T, en su mayoría CD4+ y pocos CD8+. En ambas zonas se encuentran los TMB (del inglés *tingible-body macrophages*, o macrófagos de cuerpo teñible), un grupo muy especializado de macrófagos que tiene como función la fagocitosis de los linfocitos B apoptóticos que se generan durante la formación del centro germinal (*véase* la figura 16-2).

La ruta de un linfocito B hacia una u otra zona del centro germinal depende de la concentración de las quimiocinas CXCL12 (zona oscura) y CXCL13 (zona clara), y su efecto regulado por la presencia/ausencia del receptor CXCR4 para CXCL12. Los centroblastos expresan niveles más altos de CXCR4 que los centrocitos. De esta forma, los centroblastos migran hacia la zona oscura. Por su parte, la acumulación de los centrocitos CXCR4^{low} en la zona clara es mediada por la presencia de CXCR5 y las altas concentraciones de su ligando CXCL13, presente en la zona clara (*véase* la figura 16-9).

booksmedicos.org

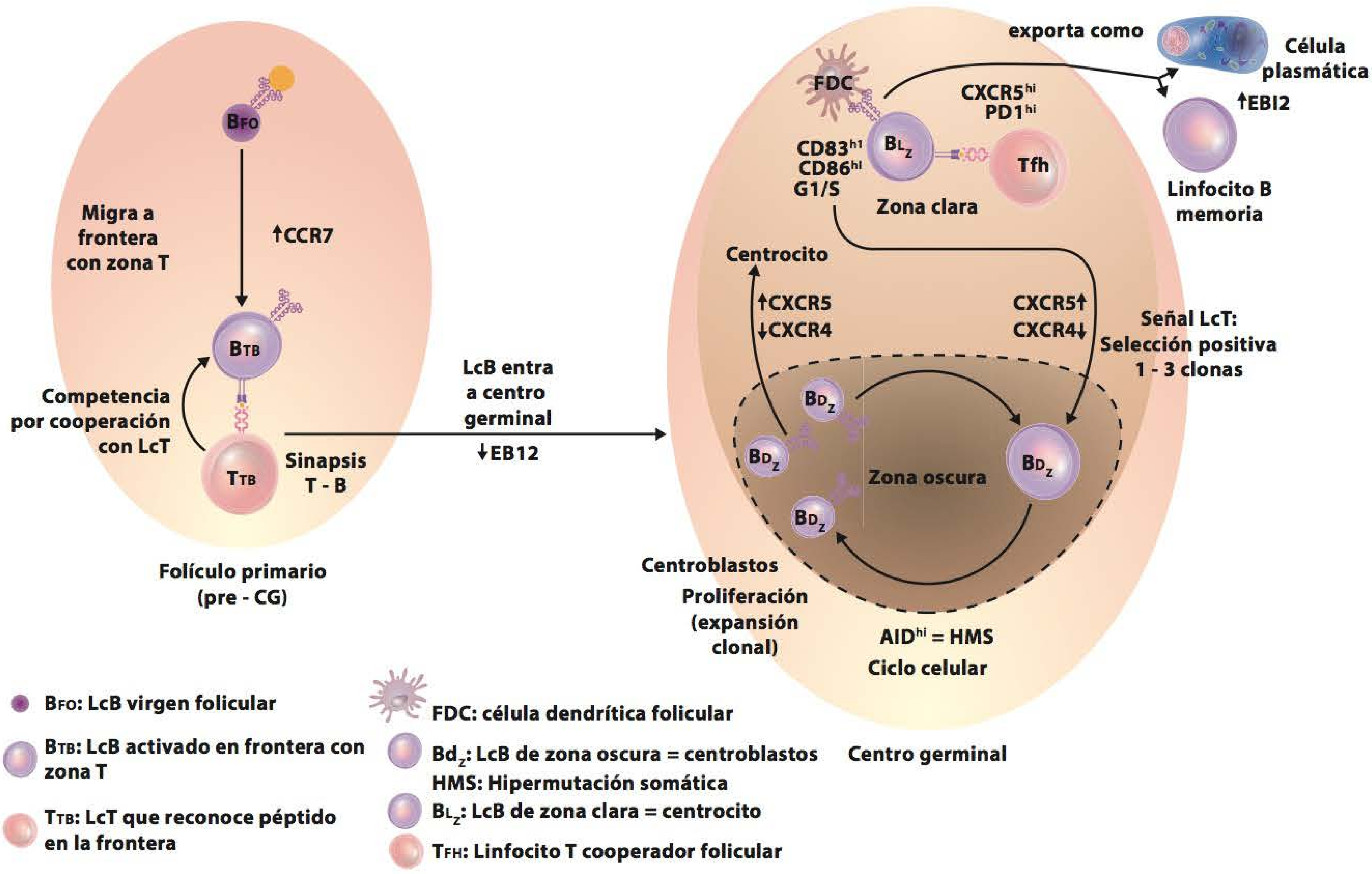


Figura 16-9. Dinámica de la reacción de centro germinal
La célula B activada por el antígeno migra a los límites de las zonas T-B, donde compite por un número limitado de linfocitos Th específicos. Las células B que cooperan con el linfocito Th migran al centro del folículo y empiezan a proliferar masivamente, lo que da origen al centro germinal maduro. Las células B del centro germinal tienen ciclos entre periodos de proliferación y expresión de AID (del inglés *activation-induced cytidine deaminase*), lo que conlleva la hipermutación somática (HMS) a los llamados linfocitos B de zona oscura (B_{DZ} o centroblastos) en la zona oscura, y la selección de células B específicas con capacidad para diferenciarse a célula B de memoria (Bm) o célula plasmática, controlada por la cooperación con el linfocito Tfh. Estas células se llaman linfocitos B de zona clara (B_{LZ} o centrocitos). La migración entre las zonas clara y oscura está regulada por el aumento o disminución de los receptores para quimiocinas CXCR4 y CXCR5 (reentrada cíclica).

Proliferación de linfocitos B

Una vez que ha madurado el centro germinal y ocurre la selección de las clonas con alta afinidad (zona clara), éstas migran hacia la zona oscura y empiezan su proceso de proliferación. Las interleucinas IL-2, IL-4 e IL-5, secretadas por los linfocitos Th CD4$^+$, actúan como inductores de proliferación (expansión clonal) y, al mismo tiempo, activan la transcripción de los genes para inmunoglobulinas. Modelos matemáticos sugieren que la maduración de la afinidad eficiente sólo se puede alcanzar si las células tienen ciclos de reentrada entre las zonas clara y oscura (periodos de selección positiva y proliferación, respectivamente). A esto se le llama *reentrada cíclica* y ha sido demostrado mediante microscopía vital, en la que se le da un papel significativo a los linfocitos Tfh en la formación del centro germinal (Figura 16-9).

Las clonas maduras sufren entre cinco y seis divisiones celulares en la zona oscura. La señal de los linfocitos Tfh determina el número y el tiempo de proliferación de los linfocitos B en la zona oscura (B_{DZ}). Estos linfocitos pueden permanecer en la zona oscura por periodos de 24 a 48 horas antes de regresar a la zona clara en busca de más cooperación con linfocitos T. La controversia se debe a reportes que demuestran que el linfocito B de la zona oscura puede migrar a la zona clara sin mediación de la señal del linfocito Tfh, lo que sugiere un *reloj interno* en el linfocito B; sin embargo, se requieren mayores pruebas experimentales que apoyen este proceso.

booksmedicos.org

Los linfocitos B de centro germinal forman *islas* de proliferación por cada 1 a 3 clonas que difieren de las clonas de los centros germinales vecinos. No obstante, los linfocitos Tfh se pueden intercambiar entre todos los centros germinales del ganglio linfático. Además de proliferar, en los linfocitos B de la zona oscura ocurre la hipermutación somática y la diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos de alta afinidad.

Como el tamaño del centro germinal permanece estable durante largos periodos de tiempo de la respuesta inmunológica, esto sugiere que la alta tasa de proliferación de los linfocitos B de centro germinal debe estar balanceada con una alta tasa de muerte celular. Lo anterior implica que las clonas con alta afinidad reemplazan las clonas con afinidades intermedias hacia el antígeno. Los TBM mantienen la integridad funcional de los centros germinales al fagocitar los linfocitos B apoptóticos, a los cuales reconocen por medio de las moléculas MFGE8, que son producidas por las células dendríticas foliculares y que se unen a la superficie de los linfocitos B apoptóticos. Se estima que, con base en la tasa de proliferación, la progenie de un linfocito B puede ser de 5 mil células en 5 días.

Secreción de anticuerpos

Una vez que se han activado los genes para la generación de anticuerpos, ocurre el proceso de diferenciación hacia célula plasmática, la cual es la responsable de la secreción de los anticuerpos que poseen la misma especificidad que el BCR que reconoció al antígeno.

Si la cooperación entre los linfocitos T y B se da en el folículo, el resultado es la diferenciación del linfocito B a un plasmablasto extrafolicular de vida corta. En cambio, si la cooperación se da en el centro germinal, el resultado de la diferenciación es una célula plasmática de larga vida y linfocitos B de memoria.

Se sabe que la afinidad de los anticuerpos séricos aumenta con el tiempo, un fenómeno que se conoce como *maduración de la afinidad*. No se sabe si esta maduración es parte de los rearreglos V(D)J de los genes de inmunoglobulinas o de una selección tipo darwiniana de las células que sufrieron hipermutación somática en sus genes de anticuerpos, y que dio como resultado una alta afinidad hacia los epítopos antigénicos. Quizá sea una combinación de los dos sucesos.

Una vez que comienzan a secretar anticuerpos, las células plasmáticas migran a la médula ósea; esto ocurre de 2 a 3 semanas después del contacto con el antígeno. Los primeros anticuerpos que se secretan rearreglan el gen de la región constante de la cadena pesada μ a los genes rearreglados V(D)J, lo que resulta en la producción de los anticuerpos de clase IgM. En respuesta a la señal generada por las moléculas CD40-CD40L y por las citocinas secretadas por los linfocitos T, algunas células de la progenie del linfocito B respondedor sufren un proceso de cambio de isotipo al rearreglar otros genes constantes de la cadena pesada de los anticuerpos. Este proceso, llamado *cambio de isotipo* (clase) o *switch* de anticuerpos, ocasiona la secreción de otras clases de anticuerpos, entre otros IgG (gen γ), IgA (gen α) o IgE (gen ε). El perfil de las citocinas producidas por el linfocito Th1 o Th2 en la cooperación juega un papel primordial en el cambio de isotipo; por ejemplo, en los humanos las IL-4 e IL-13 promueven la producción de la IgM; la IL-4, la producción de la IgE e IgG4; el IFN-γ induce la producción de la IgG1 e IgG3, y el TGF-β e IL-5 la producción de la IgA. En el ratón, la IL-4 promueve la secreción de la IgG1 e IgE; el IFNγ induce la producción de la IgG2a e IgG3; el TGF-β induce la producción de la IgG2β e IgA, y las citocinas IL-2, IL-4 e IL-5 inducen la IgM (Figura 16-10).

Respuesta de anticuerpos a antígenos peptídicos dependientes de linfocitos Th CD4+

En la zona clara del centro germinal se encuentran las células dendríticas foliculares, mismas que mantienen la presentación antigénica a los linfocitos Tfh, en el contexto molecular del MHC en su superficie. Los linfocitos B de la zona clara que fueron activados por su antígeno específico, interaccionan con los linfocitos Tfh y las células dendríticas foliculares. Los linfocitos B que incrementan la expresión de CXCR4 migran hacia la zona oscura, donde se replican y sufren hipermutación somática en los genes de los dominios variables del anticuerpo.

De todos los linfocitos B presentes en la zona clara, quedarán de 1 a 3 clonas con alta afinidad en su BCR, las cuales migrarán a la zona oscura y ahí se diferenciarán a células plasmáticas o a linfocitos de memoria. El resto, que son clonas con afinidades intermedias, muere por apoptosis, dada la competencia entre las células por la cooperación con el linfocito T. Para demostrar lo anterior, se han realizado experimentos de transferencia de clonas de linfocitos B de afinidad intermedia hacia el hapteno nitrofenol, de un ratón inmunizado a otro ratón singénico que no

booksmedicos.org

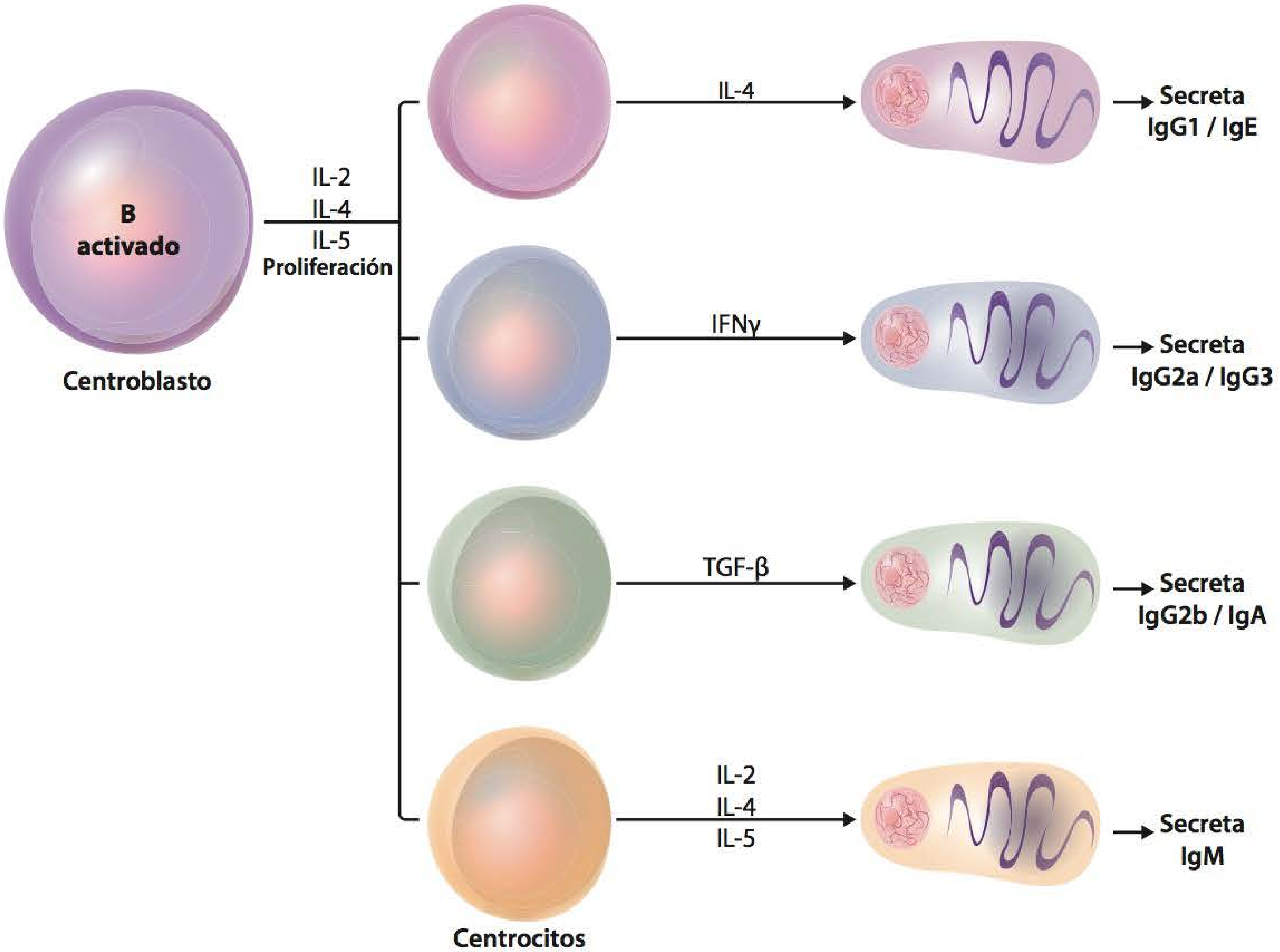


Figura 16-10. Secreción de anticuerpos
De acuerdo con la citocina que recibe el centrocito, se diferenciará a una célula plasmática que producirá un isotipo específico de anticuerpos en estudio en un ratón.

se ha inmunizado. Sin la presión de la competencia, estas clonas sufren un rearreglo a clonas con alta afinidad, para formar el centro germinal. Las clonas que responden a epítopos menos inmunogénicos son descartadas y mueren por apoptosis. El conocimiento de esta selección temprana aún está incompleto, pero en un futuro estas clonas podrían ser manipuladas para generar respuestas de anticuerpos hacia esos epítopos no inmunodominantes (Figura 16-11).

Las clonas de alta afinidad son las que dan lugar a la diferenciación a células plasmáticas. Esta diferenciación ocurre en dos pasos. En el primer paso, conocido como *respuesta extrafolicular*, las células B que han recibido la señal antigénica y de cooperación con el linfocito Th se diferencian a linfoblastos de corta vida, que se diferencian con rapidez a células plasmáticas productoras de anticuerpos (CPA) de clase IgM, principalmente. A veces ocurre que la respuesta extrafolicular provoca hipermutación somática (HMS) y, por ende, el aumento de la afinidad en los anticuerpos. En el segundo paso, algunas de las células B activadas reentran al folículo y, mediante la cooperación con los linfocitos Tfh, proliferan de modo vigoroso para formar el centro germinal. Estas clonas se diferencian a una célula plasmática productora de anticuerpos de muy alta afinidad, además de diferenciarse a células B de memoria (Bm) (Figura 16-12). En la tabla 16-1 se resumen las características de los estadios de maduración de la célula B hasta la célula plasmática, así como su localización y los isotipos que producen, entre otros datos.

Respuesta de anticuerpos a antígenos no dependientes de linfocitos Th CD4+

Cuando el linfocito B reconoce antígenos que poseen epítopos idénticos repetidos múltiples veces, como sucede en polisacáridos bacterianos, glucolípidos y ácidos nucleicos, dichos antígenos logran el entrecruzamiento de los BCR. Este primer evento es seguido por la activación y diferenciación a célula formadora de anticuerpos sin que se requiera la cooperación

booksmedicos.org

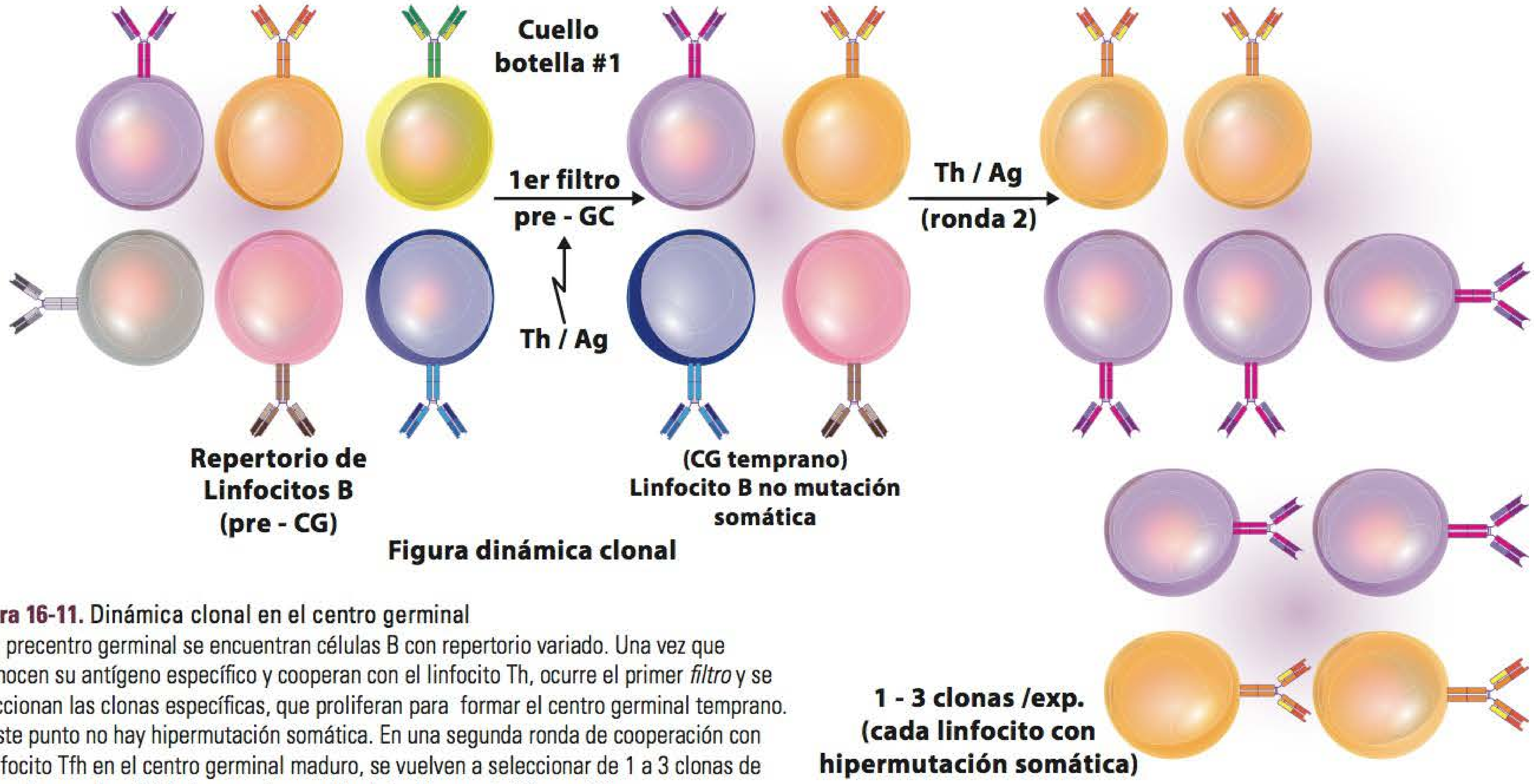


Figura 16-11. Dinámica clonal en el centro germinal
En el precentro germinal se encuentran células B con repertorio variado. Una vez que reconocen su antígeno específico y cooperan con el linfocito Th, ocurre el primer *filtro* y se seleccionan las clonas específicas, que proliferan para formar el centro germinal temprano. En este punto no hay hipermutación somática. En una segunda ronda de cooperación con el linfocito Tfh en el centro germinal maduro, se vuelven a seleccionar de 1 a 3 clonas de células B con alta afinidad que ya han realizado la hipermutación somática.

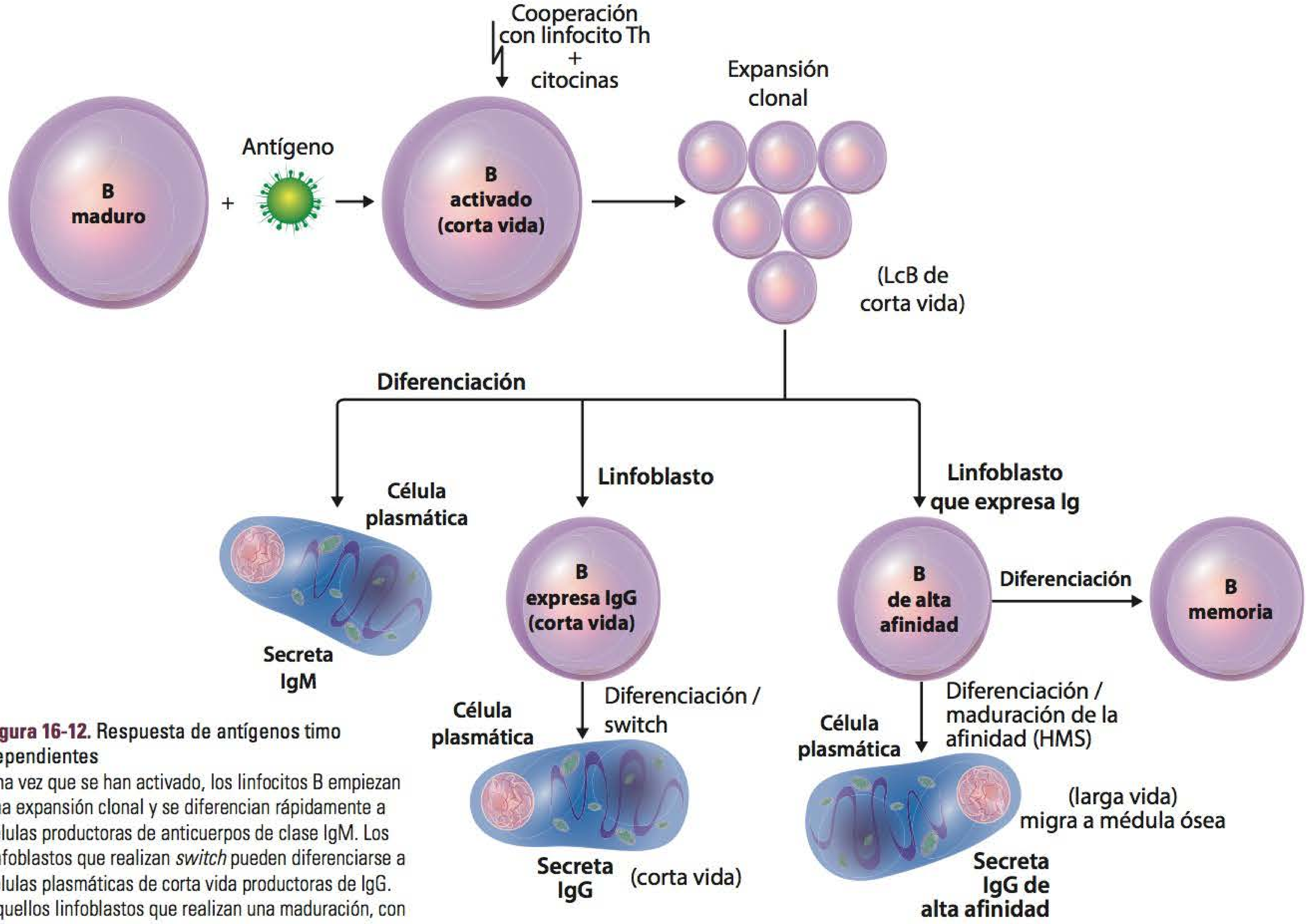


Figura 16-12. Respuesta de antígenos timo dependientes
Una vez que se han activado, los linfocitos B empiezan una expansión clonal y se diferencian rápidamente a células productoras de anticuerpos de clase IgM. Los linfoblastos que realizan *switch* pueden diferenciarse a células plasmáticas de corta vida productoras de IgG. Aquellos linfoblastos que realizan una maduración, con hipermutación somática, se pueden diferenciar a linfocitos B de memoria o a células plasmáticas productoras de IgG de alta afinidad. Estas células plasmáticas son de larga vida y migran a la médula ósea.

booksmedicos.org

Tabla 16-1. Resumen de la maduración de la célula plasmática

	Linfocitos B *naïve*	Plasmablasto	Células plasmáticas inmaduras	Células plasmáticas maduras
Vida útil	++	+	+	++++
Proliferación	–	++	–	–
Expresión de CD27*, CD38*, CD138 y CXCR4	–	+	++	+++
Expresión de CD19, CD20, CD45 y MHC clase II	+++	++	+/–	+/–
Localización	Órganos linfoides	Órganos linfoides y sangre	Órganos linfoides	Médula ósea
Isotipo	IgM e IgD	Todos‡	IgM = IgG > IgA	IgG >> IgA > IgM
Expresión de BLIMP1	–	+	+	++

*Los valores usados en la tabla son de seres humanos; ocurren cambios similares en los ratones con excepción de CD27 y CD38; ‡Los plasmablastos son indicados para secretar 'todos' los isotipos de inmunoglobulina ya que no muestran ninguna distribución constitutiva, sino que dependen de los estímulos que las generaron. +/–, nivel bajo o expresión heterogénea; BLIMP1: proteína de maduración inducida por linfocito B1; CXCR4: receptor para quimiocina CXC4.

con el linfocito T, aunque la respuesta es débil. Tales antígenos son llamados antígenos timo independientes o linfocito T independientes (TI) y se clasifican en dos tipos: antígenos TI-1 (lipopolisacáridos) y TI-2 (glucolípidos, polisacáridos o ácidos nucleicos).

Los antígenos TI-1 no requieren la participación de ninguna otra célula para generar una respuesta de anticuerpos. En altas concentraciones, pueden actuar como activadores policlonales de los linfocitos B, al estimular su proliferación. El LPS bacteriano es un activador policlonal en ratones, pero no en humanos. El LPS también puede activar el sistema del complemento por la llamada vía alterna, lo que lleva a la formación del subcomponente C3d. Esta molécula, unida covalentemente al antígeno, provee la segunda señal de activación del linfocito B por medio del receptor para complemento CR2. La respuesta que se induce da como resultado la producción de IgM de baja afinidad, sin cambio de isotipo ni maduración de la afinidad, y no genera memoria inmunológica. Sin embargo, se ha demostrado la secreción de anticuerpos IgG2 después del estímulo con el polisacárido capsular de neumococo.

La respuesta inmunológica contra antígenos TI-2 es crucial para generar una inmunidad protectora contra bacterias extracelulares que presentan cápsula. Los polisacáridos que forman la cápsula poseen epítopos repetidos que se degradan de manera lenta y que activan los linfocitos B sin la ayuda de los linfocitos T o de otra molécula agonista de los TLR. La respuesta del linfocito B hacia antígenos TI-2 externos se ha asociado con la generación de mecanismos de tolerancia y, si los TI-2 son propios, se genera una respuesta de supresión de linfocitos B. Uno de los posibles mecanismos de la respuesta inmunológica humoral contra antígenos TI-2 es que, sobre todo, responden los linfocitos B de zona marginal y CD5+. Estos linfocitos B se activan por la fosforilación de los ITAM del BCR y reclutan la proteína cinasa Syk, para formar el señalosoma. Por último, producen anticuerpos IgM de baja afinidad y poseen una capacidad casi nula de hacer *switch* o de diferenciarse a células plasmáticas de vida larga. La vacuna antineumocócica, compuesta por el polisacárido capsular de 23 de los serotipos más comunes de *Streptococcus pneumoniae*, confiere inmunidad en el adulto debido a que el antígeno es TI-2 y los linfocitos B reaccionan sin la cooperación del linfocito T.

Existen dos moléculas que regulan la transducción de señales cuando el BCR reconoce antígenos TI-2 propios: CD22 y Siglec-10 (Siglec-C en ratones). Ambas pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas; el CD22 es una molécula que va censando el microambiente en busca de otros leucocitos. Cuando el BCR reconoce antígenos TI-2 propios, CD22 expone sus ITIM (motivos inhibidores de inmunorreceptores basados en tirosina) y provoca la supresión de la activación del linfocito B al reclutar

booksmedicos.org

la fosfatasa SHIP-1. La mayoría de los linfocitos B expresa CD22, en particular los linfocitos B de la zona del manto y la zona folicular, pero se expresa poco en los linfocitos B de centro germinal y en las células plasmáticas.

Por su parte, la Siglec-10 es una molécula que se expresa en los linfocitos B maduros, en especial los linfocitos B CD5+, y juega un papel importante en la supresión de la respuesta inmunológica contra DAMP mediante la interacción con el CD24.

Al realizar experimentos de transferencia de linfocitos B provenientes de ratones infectados con *Borrelia harmsii* a ratones deficientes de RAG1 (*Rag*$^{-/-}$), se demostró que los linfocitos de memoria pertenecen a la subpoblación B-1b y no se encontraron linfocitos B foliculares ni de zona marginal, ni linfocitos B-1a. Sin embargo, existen algunos estudios que han demostrado que los linfocitos de zona marginal pueden ser de memoria para estímulos TI (Figura 16-13).

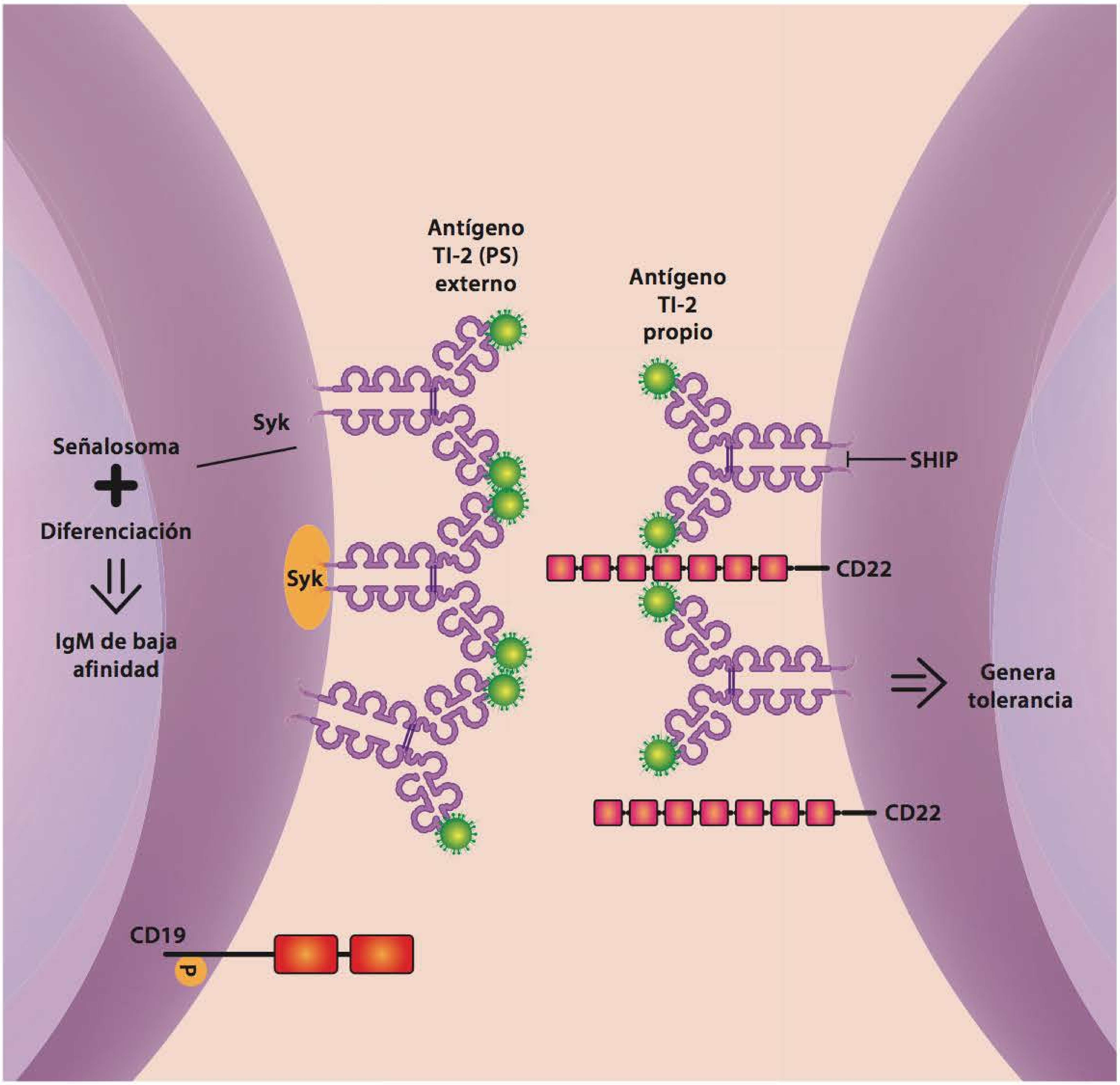


Figura 16-13. Activación de células B por antígenos timo independientes 2 (TI-2)
Los antígenos TI-2 externos son reconocidos solamente por el BCR; a través de la PTK Syk se forma el señalosoma, lo que conlleva la diferenciación de la célula B a célula plasmática productora de IgM de baja afinidad. Por su parte, el reconocimiento de TI-2 propios se da por medio del BCR y el CD22; esto activa la proteína reguladora SHIP, lo que provoca que se genere tolerancia.

booksmedicos.org

Resumen

La respuesta inmune adaptativa requiere la participación concertada de varias estirpes celulares. Una serie de estudios en la década de 1960 demostró que la respuesta de anticuerpos precisa la colaboración de células linfoides derivadas del timo, células linfoides de la médula ósea y células adherentes. Más tarde se demostró que el antígeno es captado por las células dendríticas y los macrófagos, que lo procesan y lo fragmentan en pequeños péptidos, algunos de los cuales se presentan en asociación con las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), por lo que se denominan células presentadoras de antígeno (APC). Un modelo más reciente de la respuesta de anticuerpos dependiente de células T hacia antígenos proteínicos asigna al linfocito B (precursor de las células plasmáticas productoras de anticuerpos), el papel de una APC que presenta el antígeno a los linfocitos T. El receptor de la célula B (BCR) reconoce el epítopo antigénico en la proteína nativa, con alta afinidad y especificidad, por lo que el linfocito B es una CPA más eficiente, ya que requiere menor concentración para su activación.

El linfocito B representa una variedad de poblaciones linfoides. Los linfocitos B1 producen anticuerpos IgM *naturales* autorreactivos y específicos para polisacáridos capsulares bacterianos. Los linfocitos B reguladores inducen la diferenciación a linfocito T regulador o la muerte por apoptosis, mediante IL-10 y TGF-β, y la interacción con moléculas coestimuladoras. Los linfocitos B de los folículos linfoides captan antígenos solubles de la circulación linfática, o reconocen moléculas de alto peso molecular o partículas, como los virus, en la superficie de células dendríticas o de macrófagos.

El reconocimiento del antígeno induce la activación del linfocito B, que culmina con su proliferación y diferenciación a célula plasmática, así como con la transcripción y traducción de los genes, principalmente de inmunoglobulinas (Ig). Entonces el antígeno se interioriza, y es procesado y presentado en asociación con el MHC-II a los linfocitos T CD4+. La activación inducida por el entrecruzamiento del BRC por antígenos lleva a la fosforilación de proteínas cinasas, cuyos sustratos finales son factores de transcripción. Los genes activados incluyen genes relacionados con el ciclo celular y antiapoptóticos, y genes del MHC y de moléculas coestimuladoras para linfocitos T.

El linfocito B presenta el complejo péptido antigénico/MHC-II al receptor de la célula T específico, seguido de una segunda señal dada por moléculas coestimuladoras. Los linfocitos T estimulados migran hacia los folículos linfoides en donde, por medio de citocinas como la IL-4 e IL-5, completan la activación de los linfocitos B, que proliferan clonalmente y se diferencian a células plasmáticas productoras de IgM, para formar el centro germinal en el folículo linfoide. En este sitio incrementa la afinidad del BCR por hipermutación somática de los genes de Ig. El cambio posterior de isotipo de Ig es regulado por citocinas producidas por los linfocitos T. Una fracción de los linfocitos B activados se diferencian a linfocitos de memoria, evento modulado por las citocinas de los linfocitos T.

La respuesta hacia algunos antígenos con epítopos repetidos no requiere la cooperación de linfocitos T; éstos son antígenos timo independientes. Tales antígenos inducen la formación básicamente de IgM de baja afinidad, sin cambio de isotipo ni incremento en la afinidad, y no se forman linfocitos B de memoria.

Lecturas sugeridas

Brink, R, The imperfect control of self-reactive germinal center B cells. Current Opinion in Immunology, 2014;28:97-101.

Cerutti A, Cols M, Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes. Nature Reviews Immunology. 2013;13:118-32.

Liu D, Xu H, Shih C, Wan Z, Ma X, Ma W, Luo W, Qi H. T-B-cell entanglement and ICOSL-driven feed-forward regulation of germinal centre reaction. Nature. 2015;517:214-218.

De Silva NS, Klein U. Dynamics of B cells in germinal centres. Nature Reviews. Immunology. 2015;15:137-48.

Victora GD, Mesin L. Clonal and celular dynamics in germinal centers. Current Opinion in Immunology. 2014;28:90-6.

booksmedicos.org

Capítulo 17

Regulación neuroinmunoendocrina

LENIN PAVÓN ROMERO • MARÍA EUGENIA GARCÉS ALVAREZ

INTRODUCCIÓN

Contenido del capítulo

El estrés
Interacciones neuroendocrinoinmunológicas
Comunicación entre el cerebro y la respuesta inmunológica
Implicaciones clínicas
Lecturas sugeridas

En las últimas décadas se han documentado múltiples evidencias experimentales y clínicas que demuestran una activa comunicación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico; a este fenómeno fisiológico se le denomina *interacciones neuroendocrinoinmunológicas* (INEI). La comunicación entre estos tres sistemas permite mantener la homeostasis ante la presencia de estímulos estresantes (como las lesiones tisulares o las infecciones mediadas por bacterias, virus, parásitos y hongos), lo mismo que frente a los estímulos estresantes de tipo procesivo (aquellos que dependen de la percepción que tiene del entorno cada individuo [Figura 17-1]).

EL ESTRÉS

El estrés es un proceso de adaptación al entorno; la respuesta fisiológica ante los estímulos involucra la liberación de una variedad de mediadores solubles por parte de los sistemas inmunológico, nervioso y endocrino. Entre éstos destacan, por parte de la respuesta inmunológica, las citocinas y una amplia gama de proteínas inflamatorias, y el sistema endocrino contribuye con diversas hormonas entre las que sobresalen hormonas como la CRH (del inglés *Corticotropin-Releasing Hormone,* u hormona liberadora de corticotrofina), la ACTH (del inglés *Adrenocorticotropic Hormone,* u hormona adrenocorticotrópica o corticotropina), y hormonas tiroideas, sexuales y suprarrenales, entre otras el cortisol y la DHEA (del inglés

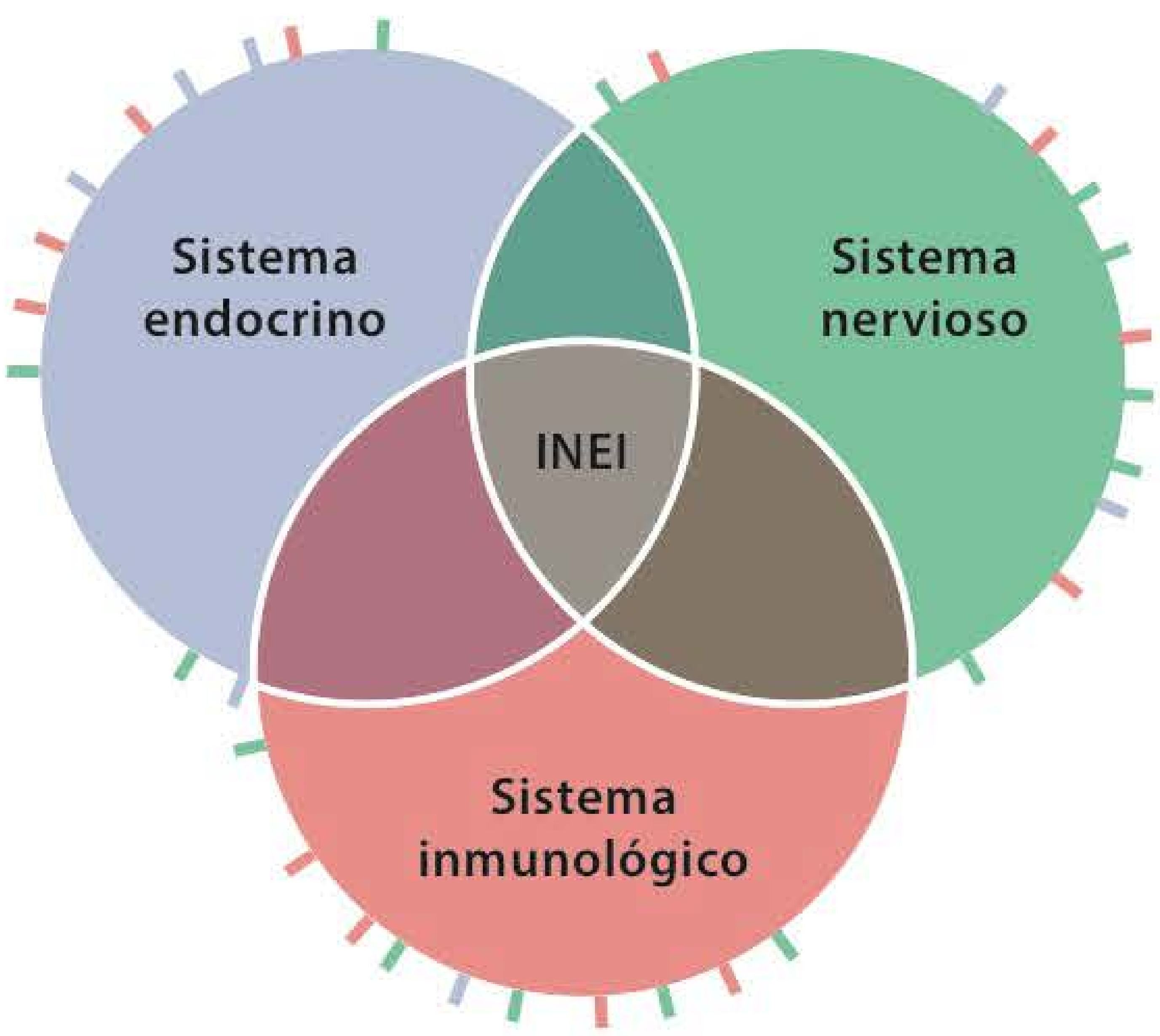


Figura 17-1. Interacciones neuroinmunoendocrinológicas (INEI)
La comunicación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico está mediada por hormonas, neurotransmisores y citocinas, así como por receptores expresados constitutivamente en linfocitos y neuronas. Este sistema de regulación modula múltiples procesos fisiológicos en el organismo.

booksmedicos.org

Dehydroepiandrosterone, o dehidroepiandrosterona). El sistema nervioso libera un amplio grupo de neurotransmisores, por ejemplo serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) y acetilcolina (Ach). La variación conjunta en los niveles de los mediadores solubles induce cambios conductuales que son necesarios para afrontar los estímulos estresantes del entorno. Es importante señalar que, a pesar de las diferencias en el origen de la fuente de tensión, las respuestas ante el estrés físico y el psicológico son equivalentes en el organismo. Figura 17-2.

De acuerdo con su duración, los estímulos estresantes pueden presentarse de forma aguda o crónica; cada uno de éstos induce una respuesta compleja en el organismo. A pesar de que las respuestas involucran vías fisiológicas y moléculas similares, también tienen sus particularidades.

El estrés agudo induce la secreción de bajos niveles de cortisol circulante durante periodos cortos y, al desaparecer el estímulo estresante, los glucocorticoides conducen las INEI a su estado basal. Sin embargo, si el estímulo estresante se mantiene por un periodo prolongado, se convierte en un fenómeno crónico que puede provocar alteraciones, en especial por los altos niveles de cortisol circulante que afectan el sistema neuroendocrino y la respuesta inmunológica, y conllevan la desregulación de las INEI y, con ello, la predisposición a la enfermedad (Tabla 17-1).

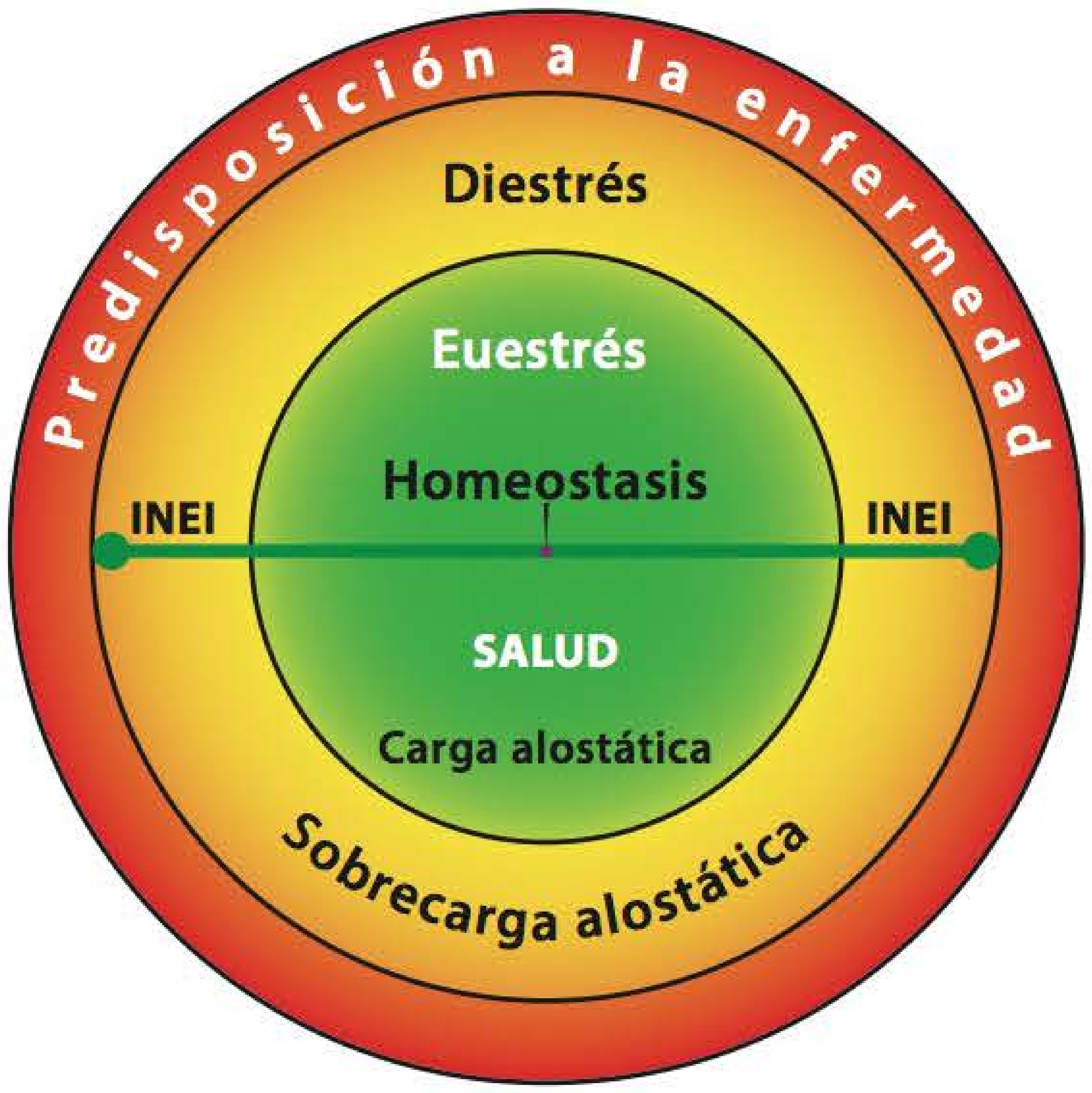


Figura 17-2. Zona de actividad de las interacciones neuroendocrinoinmunológicas. La respuesta de estrés es un proceso fisiológico de adaptación a nuestro entorno; esta respuesta es inducida por la presencia de estímulos tensionantes tanto físicos como psicológicos. Existen múltiples procesos que no inducen una respuesta fisiológica de estrés, ya que el individuo cuenta con capacitación, entrenamiento y experiencias previas exitosas, todos estos procesos representan la carga alostática. Cuando alguna tarea o estímulo resulta tensionante induce la liberación de citocinas, que al alcanzar una concentración de 10 nM, activan una respuesta neuroendocrina. La capacidad funcional de dicha respuesta está dada en cada individuo por un conjunto de múltiples variables, entre éstas el fondo genético y las variantes del entorno. Cuando un individuo es sometido a una tensión capaz de inducir una respuesta neuroendocrinoinmunológica (INEI), y puede adaptarse en forma adecuada a esa nueva tarea, la carga alostática se amplía. En el caso contrario se activan de manera crónica las INEI, que se desregulan de modo progresivo hasta que pierden su funcionalidad reguladora, lo que aumenta la susceptibilidad a desarrollar múltiples padecimientos.

Interacciones neuroendocrino-inmunológicas

Las hormonas, neurotransmisores y citocinas interconectan el sistema nervioso y la respuesta inmunológica, lo que establece un proceso de comunicación que modula múltiples funciones. Si bien no se puede definir un punto de arranque de esta comunicación, se sabe que los procesos tensionantes, como irritación, infección o lesión, desencadenan un proceso inflamatorio mediado por citocinas que puede estimular el sistema nervioso central a través de los nervios aferentes o por la circulación.

La comunicación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico regula múltiples procesos fisiológicos; uno de los más estudiados es el efecto que se presenta en la respuesta inflamatoria periférica por medio de dos vías: la neural y la humoral (Figura 17-3).

Tabla 17-1. Efectos del estrés agudo y crónico en los niveles sistémicos de cortisol

Estrés	Concentración de cortisol	Tiempo de duración	Efecto sobre la respuesta inmunológica	Efecto en el cerebro
Agudo	Baja	Corto	+	Sensibilización
Crónico	Alta	Prolongado	–	Apoptosis

booksmedicos.org

Recuadro 17-1. El sueño y el sistema inmunológico

El sueño en los mamíferos se caracteriza por la presencia de cambios cíclicos en la actividad electroencefalográfica (EEG) a lo largo del periodo o ciclo de descanso. En forma clásica, el sueño se divide en dos fases: la REM (del inglés *Rapid Eye Movement*, o fase de sueño de movimientos oculares rápidos) y la fase de ondas lentas o no REM (por sus siglas en inglés *non-REM*).

Durante el sueño no REM la actividad EEG exhibe ondas de gran amplitud y baja frecuencia, así como disminución en el tono muscular al compararlo con el detectado durante la vigilia. Por otro lado, la fase de sueño REM presenta una actividad EEG similar a la de la vigilia; es decir, ondas de baja amplitud y alta frecuencia, además de los característicos movimientos oculares rápidos y la pérdida de tono muscular. En los mamíferos, ambas fases alternan durante el periodo total de sueño y, a medida que éste progresa, los episodios de sueño REM son mayores y más frecuentes.

A pesar de que el sueño es un fenómeno vital, su función no ha sido del todo dilucidada; sin embargo, algunos estudios recientes permiten inferir que el sueño es importante para regular las interacciones neuroinmunoendocrinológicas.

En particular, se reportó que el sueño es un fenómeno regulado por diversas moléculas, incluidos elementos de la respuesta inmunológica, y que la perturbación de la cantidad y calidad de sueño promueve cambios en el sistema inmunológico.

Diversos mediadores inflamatorios se consideran moléculas somnogénicas. Bajo condiciones fisiológicas, las moléculas que clásicamente participan en los fenómenos de inflamación influyen sobre el patrón del sueño; en específico, se ha demostrado que citocinas como IL-1β, TNF-α e IL-6 son somnogénicas. Es decir, cuando se administran de forma exógena inducen sueño y lo alteran si se neutralizan o antagonizan sus receptores, debido a que los receptores de dichas moléculas están presentes en los núcleos cerebrales involucrados en la generación del sueño (p. ej., hipotálamo y el cerebelo). Por otro lado, se ha descrito que los parámetros inmunológicos varían durante el periodo total de sueño. En el ser humano, se reportaron cambios en el conteo total de algunas poblaciones celulares. Por ejemplo, el número de células NK y neutrófilos circulantes es más bajo durante la noche en comparación con los niveles detectados en el día, mientras que el número de monocitos, linfocitos T y linfocitos B aumenta durante la primera mitad de la noche; los niveles de citocinas proinflamatorias en el plasma son más altos en la primera mitad de la noche cuando prevalece la fase de sueño de ondas lentas.

Si los elementos celulares y moleculares de la respuesta inmunológica exhiben variaciones asociadas con el ciclo sueño-vigilia y, además, algunos son dependientes de la fase de sueño, es comprensible que los procesos infecciosos o las patologías asociadas con un estado inflamatorio alteren la calidad del sueño, lo que desencadena eventos que perjudican el óptimo funcionamiento del sistema nervioso central y repercuten en déficits cognitivos. Por el contrario, la pérdida de sueño altera la respuesta inmunológica.

La pérdida de sueño voluntaria en los seres humanos es un fenómeno muy común en la sociedad moderna debido a las exigencias de la vida actual, por ejemplo el exceso de trabajo o empleos que consisten en largas jornadas o cambios de horario. Además de los déficits cognitivos asociados con la pérdida de sueño (aprendizaje y memoria), también existen numerosos efectos fisiológicos, incluidos cambios en el sistema inmunológico.

Los estudios realizados en humanos para evaluar la función inmunológica durante la pérdida de sueño se limitan a privación de sueño por periodos cortos (24 a 48 horas). Los primeros efectos observados sobre el sistema inmunológico a consecuencia de la pérdida de sueño se relacionan con alteraciones en el número de leucocitos en circulación; se determinó que la pérdida de sueño incrementa el número total de leucocitos, sobre todo de monocitos y neutrófilos circulantes.

Otros estudios realizados en voluntarios sanos también evidenciaron que la pérdida de sueño disminuye la generación de títulos de Ab contra Ag vacunales, como el virus de la hepatitis o el de la influenza, a corto y largo plazos.

Para evitar el sesgo de los parámetros inmunológicos que provocan el género, la etnia, la edad, la presión social y el trabajo, se han desarrollado diversos modelos animales que evalúan los efectos de la pérdida aguda y crónica del sueño en los parámetros inmunológicos. Entre estos modelos destacan tres tipos: a) privación completa del sueño durante periodos de tiempo cortos o largos (24, 48 o 96 horas); b) restricción del sueño durante un periodo del día durante varios días consecutivos (se coloca a los animales en cámaras de privación del sueño de 18 a 20 horas y se les permite dormir periodos de 6 a 4 horas al día), y

booksmedicos.org

c) fragmentación del sueño, que consiste en la alteración de la continuidad del sueño ocasionada por muy frecuentes despertares.

Bajo estos paradigmas se ha reportado que, igual que en los humanos, la pérdida de sueño en roedores altera el ritmo circadiano de los componentes celulares de la respuesta inmunológica. La privación de sueño en ratas induce infección de los nódulos linfáticos mesentéricos, quizá por la translocación y migración de bacterias intestinales. La presencia de patógenos y sus toxinas en la sangre pueden generar un reto inmunológico en el hospedero, lo cual es una posible explicación de los efectos adversos de la pérdida de sueño y el establecimiento de un estado inflamatorio de bajo grado en estas condiciones.

Además, los animales privados en forma selectiva de sueño REM presentan altos niveles de proteína C reactiva (PCR) y citocinas proinflamatorias IL-1α, IL-6, IL-17A y TNF-α circulantes en la sangre, al igual que de corticosterona; éstas retornan a niveles basales luego de 24 o 48 horas de oportunidad para dormir. Sin embargo, en periodos crónicos de restricción del sueño REM, el estado proinflamatorio prevalece y no disminuye con la oportunidad para dormir, y también se presentan alteraciones sistémicas (como la disminución en los niveles de corticosterona) que sugieren la desintegración del sistema neuroinmunoendocrino.

El incremento progresivo de los niveles de IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-17 e IL-22 podrían afectar el grado de permeabilidad de múltiples barreras anatómicas del

(*Continúa*)

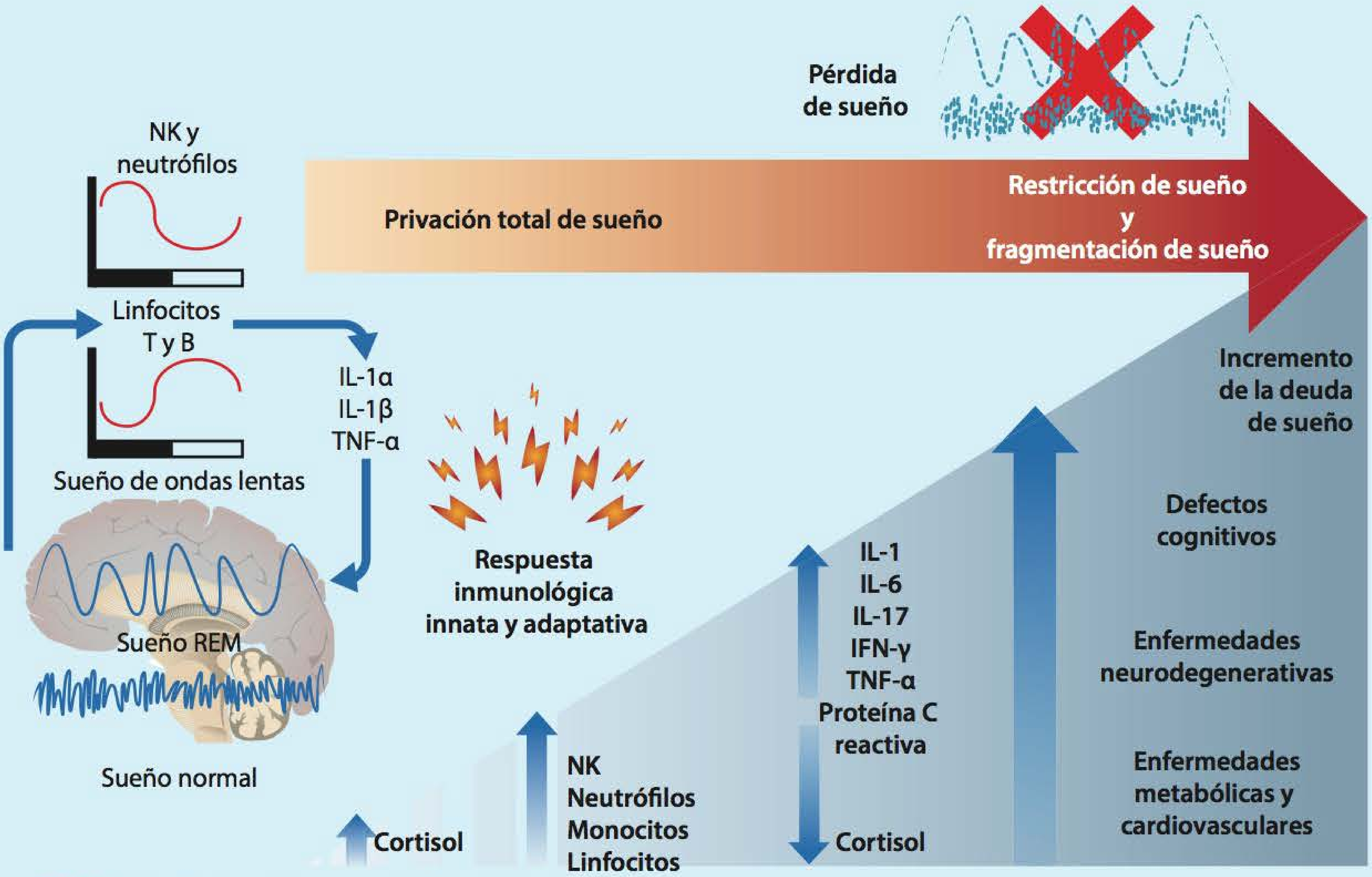


Figura 17-1-1. Restricción de sueño y respuesta inflamatoria sistemática
El sueño contribuye a mantener la función normal de las interacciones neuroinmunoendocrinológicas. Bajo condiciones fisiológicas normales el número de los leucocitos en circulación presenta un ritmo asociado con los ciclos de sueño. Durante la vigilia se promueve la producción fisiológica de los niveles fisiológicos de citocinas proinflamatorias, como IL-1α, IL-1β y TNF-α. La pérdida de sueño induce una respuesta inflamatoria de baja intensidad. La pérdida aguda de sueño (privación total de sueño, TSD) altera la inmunidad innata e induce un aumento progresivo de los mediadores solubles de la inflamación, como PCR, e incrementa los niveles de glucocorticoides, lo mismo que de subpoblaciones leucocitarias, por ejemplo neutrófilos, monocitos y células NK. La pérdida crónica de sueño (restricción o fragmentación de sueño, SR, SF) induce un aumento significativo de citocinas, entre éstas: IL-1α, IL-6, IL-17A y TNF-α, que no regresan a sus niveles basales debido a que no hay suficiente tiempo de recuperación del sueño y a un incremento en el número de linfocitos B. Tales modificaciones en los niveles hormonales y de citocinas contribuyen al establecimiento de déficits cognitivos y al desarrollo o exacerbación de enfermedades neurodegenerativas, metabólicas y cardiovasculares.

booksmedicos.org

Recuadro 17-1. El sueño y el sistema inmunológico (*continuación*)

organismo, incluidas el epitelio intestinal, la piel y la barrera hematoencefálica. La barrera hematoencefálica mantiene la homeostasis en el cerebro al proveer a las células neurales de nutrientes y limitar el paso de moléculas y células circulantes en la sangre. De hecho, se pensaba que debido a que no hay contacto directo entre las células del sistema inmunológico y el parénquima cerebral, el sistema nervioso central era inmunoprivilegiado. Ahora se sabe que la barrera hematoencefálica es una interfaz entre los sistemas inmunológico y nervioso, ya que expresa receptores para mediadores inflamatorios y es susceptible al incremento en los niveles centrales o sistémicos de los mismos bajo condiciones patológicas. Investigaciones dirigidas por la doctora Beatriz Gómez-González en la Universidad Autónoma Metropolitana en la Ciudad de México han descrito que la falta de sueño incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a moléculas de alto peso molecular, y que la oportunidad para dormir promueve la recuperación en la integridad de las células endoteliales que conforman la barrera hematoencefálica. Los mediadores inflamatorios que se acumulan durante la pérdida de sueño podrían ser los responsables del incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, por lo que la susceptibilidad de sufrir alteraciones cognitivas y fisiológicas debida a la deficiencia de sueño podría estar asociada con el estado inflamatorio del individuo. La repetición sostenida del incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a consecuencia de la pérdida de sueño podría inducir o exacerbar el establecimiento de enfermedades crónicas como: obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas, entre éstas enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

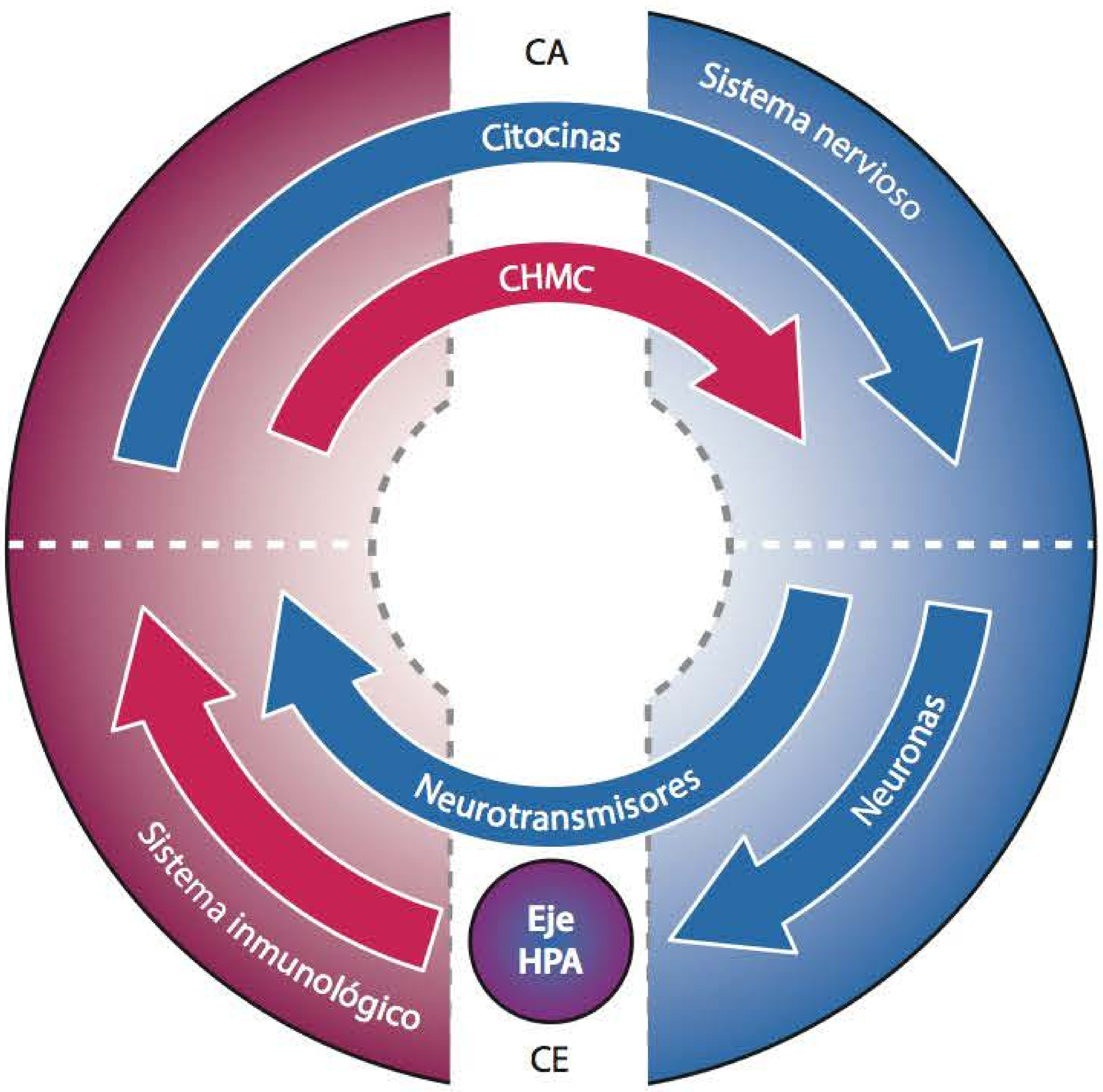


Figura 17-3. Vías de comunicación entre los sistemas nervioso e inmunológico
Los niveles circulatorios de hormonas, neurotransmisores y citocinas interconectan el sistema nervioso y la respuesta inmunológica, lo que establece un proceso de comunicación que modula múltiples funciones. Si bien no se puede definir un punto de arranque de esta comunicación, se sabe que procesos tensionantes como irritación, infección o lesión desencadenan un proceso inflamatorio mediado por citocinas que puede estimular el sistema nervioso central a través de los nervios aferentes o la circulación, principalmente en sitios carentes de barrera hematoencefálica. En respuesta a esta estimulación el sistema nervioso activa la secreción de neurotransmisores hacia las zonas de inflamación, así como hacia los órganos linfoides, y de forma simultánea activa el eje HPA (eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales) mediante la secreción secuencial de CRH, ACTH y cortisol/DHEA. Estos mediadores hormonales y nerviosos tienen receptores en los linfocitos y otras células productoras de citocinas.
CA: Comunicación aferente. CE: Comunicación eferente. CHMC: Comunicación humoral mediada por la circulación

Vía neural

El mecanismo neural de las INEI involucra la activación de las fibras sensitivas del nervio vago aferente, que le indican al cerebro que un proceso inflamatorio está en curso. Los estímulos inmunológicos activan las aferencias vagales de forma directa o indirecta; la estimulación directa se presenta a través de las citocinas liberadas por tipos celulares productores de éstas (como los fibroblastos y las células endoteliales), así como de células dendríticas, macrófagos y otras células involucradas en la respuesta

booksmedicos.org

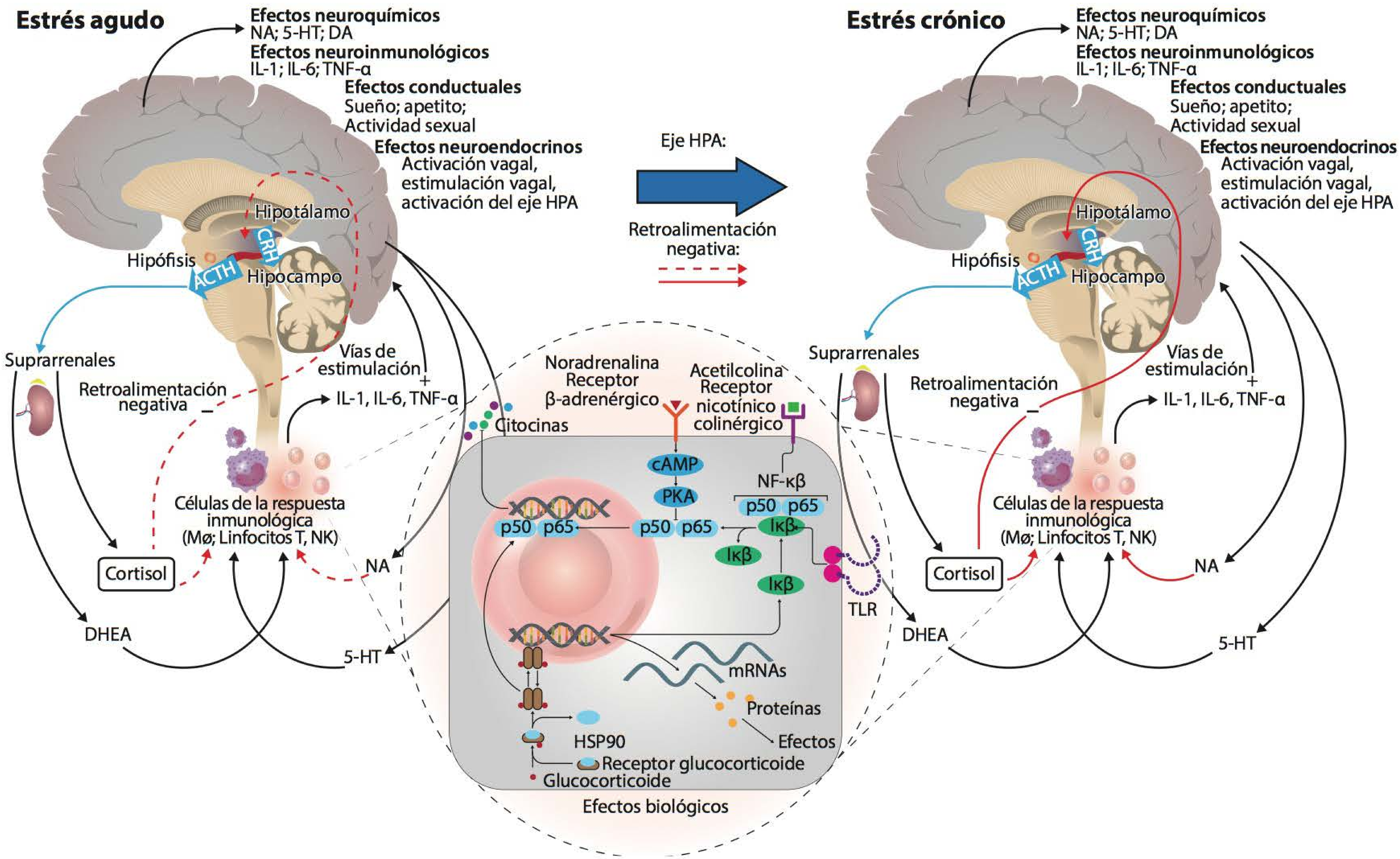


Figura 17-4. Respuesta neuroinmunoendocrina humoral ante el estrés agudo y crónico
La presencia de estímulos de irritación, infección o lesión, así como la percepción del entorno, desencadenan una respuesta fisiológica de estrés que implica la secreción de citocinas proinflamatorias que, al alcanzar la concentración de 10 nM, son capaces de estimular el sistema nervioso central en 4 milisegundos, lo que desencadena respuestas neuroquímicas, neuroinmunológicas, neuroendocrinas y conductuales. La respuesta neuroendocrina involucra la activación del eje HPA (por sus siglas en inglés), que desencadena la secreción secuencial de las hormonas CRH, ACTH y cortisol/DHEA. Si el estímulo es agudo su duración es de segundos a minutos; cuando el estímulo estresante desaparece, el cortisol disminuye los niveles de secreción de CRH y citocinas proinflamatorias, lo que favorece el equilibrio de la homeostasis. No obstante, esta respuesta favorece el fenómeno de sensibilización central. Si el estímulo se sostiene a lo largo del tiempo se denomina crónico y se presenta un fenómeno similar, aunque por su duración se establece un balance inmunológico por la secreción de citocinas pro y antiinflamatorias; un balance hormonal por la secreción de cortisol/DHEA, ya que el cortisol es un potente antiinflamatorio y la DHEA un potente proinflamatorio, y un balance nervioso mediado por 5-HT/NE, pues la 5-HT es un neurotransmisor con actividad proinflamatoria y la NE es un antiinflamatorio. Todas las células del organismo son afectadas por los niveles circulatorios de hormonas, neurotransmisores y citocinas; las alteraciones de sus niveles afectan el tipo y la calidad de las proteínas que se sintetizan y secretan, esto implica que las células productoras de citosinas son realimentadas por los niveles de estos mediadores solubles y su perfil de secreción se modifica de forma progresiva. CRH, hormona liberadora de corticotropina; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; DHEA, dehidroepiandrosterona; 5-HT, serotonina; NE, noradrenalina.

inmunológica (Figura 17-4). La estimulación indirecta se ejerce mediante células quimiorreceptoras asociadas con el paraganglio vagal. Un ejemplo del uso de esta vía se observa en los estudios en los que se administran intraperitonealmente endotoxinas que inducen la secreción de IL-1β por las células dendríticas y los macrófagos ubicadas en el tejido conectivo asociado con el nervio vago abdominal y, subsecuentemente, con el paraganglio vagal y las fibras vagales aferentes.

Las fibras aferentes del vago visceral, situadas en el ganglio nodoso, terminan en particular dentro del DVC (del inglés *Dorsal Vagal Complex*, o complejo dorsal vagal) del bulbo raquídeo. El DVC está constituido por el núcleo del tracto solitario (NTS), el núcleo motor dorsal del vago (DMV) y el área postrema (AP). Todas estas regiones anatómicas presentan interconexiones neuronales, por lo que todas son estimuladas. El núcleo motor dorsal (DMN) es el sitio donde se inician las fibras eferentes pregangliónicas del vago; su importancia radica en que en esta región anatómica se generará la respuesta antiinflamatoria mediada por el nervio vago. El AP, que carece de barrera hematoencefálica, es un importante órgano circunventricular y un sitio para la comunicación humoral entre el sistema inmunológico y el tejido cerebral.

La mayor cantidad de la información sensorial que llega al nervio vago es recibida por las neuronas del NTS, las cuales coordinan las funciones autónomas e interaccionan con el sistema endocrino. Las proyecciones ascendentes del NTS alcanzan regiones anatómicas del prosencéfalo, como el núcleo hipotalámico, la amígdala y corteza insular. Uno de los núcleos hipotalámicos que reciben información del NTS es el núcleo paraventricular (PVN), que está asociado con la síntesis y liberación de la hormona liberadora de corticotropina que, a su vez, también está involucrada en el funcionamiento del eje HPA (eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales). Este vínculo ascendente entre el NTS y el PVN provee una ruta de modulación neurohormonal para la respuesta inflamatoria.

Los contactos sinápticos también se realizan entre las neuronas del NTS y las de la región C1 de la médula rostral ventrolateral (RVM), la cual tiene una importante función en el control de la homeostasis cardiovascular. En cambio, las neuronas de la RVM se proyectan hacia el *locus coeruleus* (LC), que es la principal fuente de inervaciones noradrenérgicas del hipotálamo y el PVN. Entre las proyecciones que se originan en la RVM y el LC hacia las neuronas simpáticas pregangliónicas en la médula espinal, también hay rutas descendentes del PVN al RVM y el NTS; estas conexiones ascendentes y descendentes proporcionan un sustrato neuronal para las interacciones entre el eje HPA y el sistema nervioso simpático (SNS) como un mecanismo inmunomodulatorio.

La transmisión de la señal mediada por citocinas hacia el cerebro a través de las neuronas sensoriales vagales depende sobre todo de la intensidad del reto inmunológico, la lesión o el estrés psicológico al que está expuesto el individuo, y es proporcional a la concentración de citocinas en circulación.

De esta forma, las rutas neurales de aferencias vagales tienen una importante participación en la modulación de la respuesta inflamatoria periférica; de manera recíproca, las respuestas inflamatorias agudas e intensas, así como las crónicas, pueden estimular el cerebro por mecanismos humorales. En ambos casos se requiere que la concentración de citocinas sea al menos de 10 nM. (Figura 17-5).

Vía humoral

Una gran cantidad de evidencias experimentales apoyan el hecho de que los mecanismos humorales participan en la comunicación entre el cerebro y el sistema inmunológico, en especial durante los retos infecciosos y ante la presencia de estímulos estresantes procesivos o psicológicos. Éstos favorecen la secreción de diversos tipos de citocinas, entre éstas las proinflamatorias IL-1β, TNF-α e IL-6.

La comunicación entre las citocinas periféricas y el cerebro también se presenta en los sitios circunventriculares que carecen de barrera hematoencefálica, entre los que destaca el AP, que parece ser el mejor candidato para recibir y traducir el estímulo mediado por las citocinas periféricas. El AP está localizado en el piso del cuarto ventrículo, y las dendritas de las neuronas del núcleo del tracto solitario y del núcleo dorsal motor (DMN) penetran en ésta. Su cercanía con el NTS y la RVM, así como la existencia de conexiones neuronales, genera una vía de señalización entre el SNS y el eje HPA.

Por su parte, las citocinas en circulación pueden cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzar el líquido cefalorraquídeo y la médula espinal mediante un mecanismo dependiente de un transportador saturable que es funcional cuando las concentraciones plasmáticas se elevan. De igual modo, las citocinas periféricas también pueden unirse a los receptores ubicados en la superficie del endotelio vascular en el cerebro, lo que incrementa la síntesis y secreción de mediadores solubles como las prostaglandinas y el NO. Ambos difunden en el parénquima cerebral para modular la actividad de grupos específicos de

booksmedicos.org

neuronas; en conjunto, esto sugiere la asociación de las prostaglandinas con la aparición de fiebre y la activación del eje HPA.

Las citocinas periféricas inducen la síntesis de prostaglandinas dentro del AP, y en el NTS y la RVM pueden activar la liberación de catecolaminas hacia el PVN, lo que induce la activación del eje HPA. Por medio de dichas interacciones entre la respuesta inmunológica y el cerebro, éste puede regular una respuesta antiinflamatoria mediada por la elevación de los niveles de cortisol y catecolaminas, como la adrenalina y la noradrenalina.

COMUNICACIÓN ENTRE EL CEREBRO Y LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

El sistema nervioso central ejerce un efecto modulatorio significativo sobre la respuesta inmunológica mediante la activación del eje HPA (Figura 17-4) y el sistema nervioso simpático (Figura 17-5). El eje HPA es una ruta neurohormonal cuya función en la regulación de la respuesta inmunológica ha sido

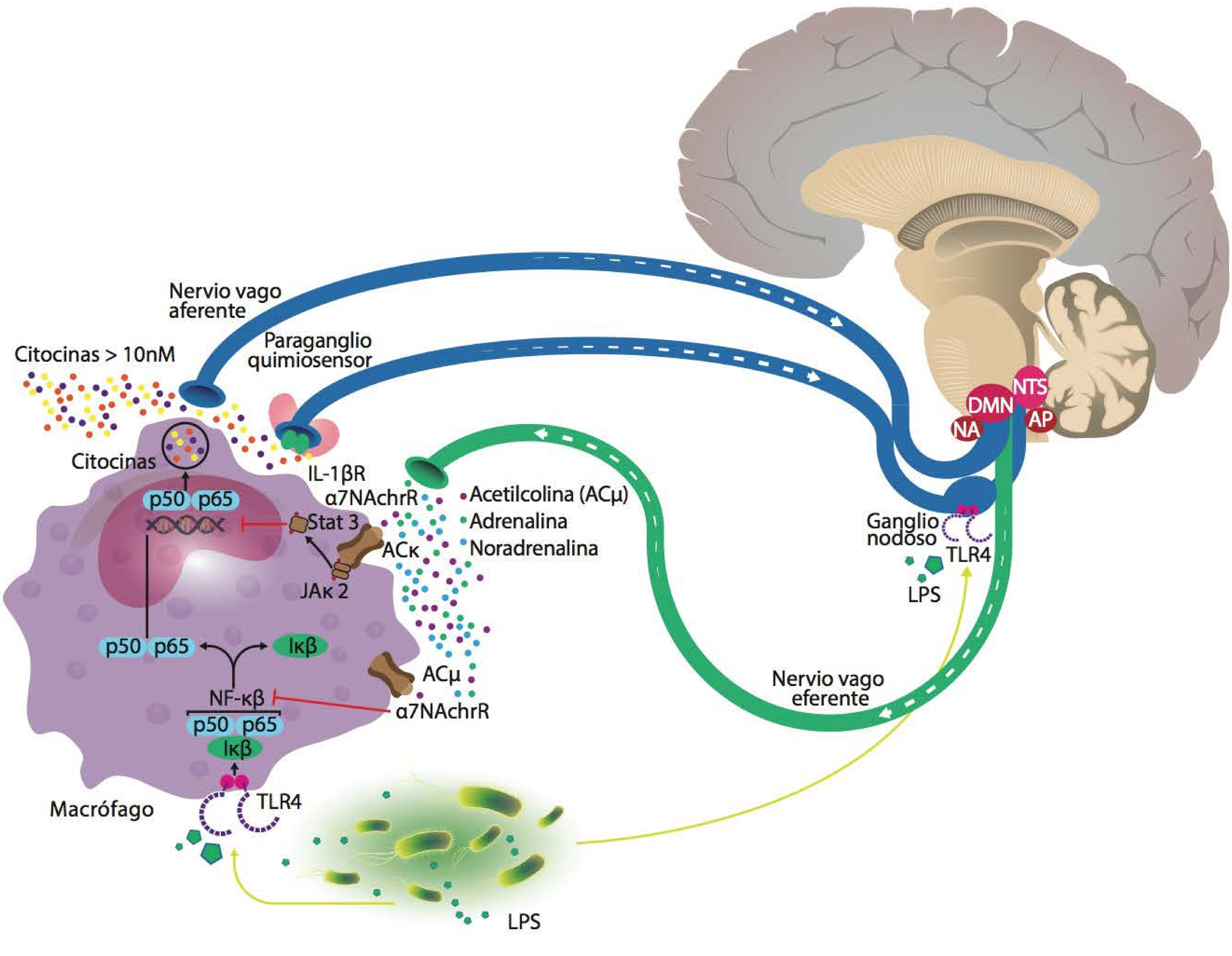


Figura 17-5. Reflejo vagal antiinflamatorio
Este mecanismo es una respuesta fisiológica a la presencia de altas concentraciones circulatorias de citocinas, que son capaces de estimular los componentes sensoriales del nervio vago que transmiten la señal de forma aferente hasta las regiones NTS, AP, DMN, NA, el cerebelo, el hipotálamo y el tálamo. Tales regiones presentan interconexiones neuronales, lo que les permite integrar la señal y generar una señal eferente inmunorreguladora a través del nervio vago. Las eferencias colinérgicas del nervio vago liberan acetilcolina, ente otras regiones anatómicas hacia el bazo, lo que regula la respuesta inmunológica mediante la inhibición de la síntesis y la secreción de citocinas proinflamatorias. LPS, lipopolisacáridos. AP, área postrema; DMN, núcleo dorsal motor del nervio vago; NA, núcleo ambiguo; NTS, núcleo del tracto solitario, TLR-4, receptor 4 tipo Toll.

booksmedicos.org

ampliamente estudiada. Los componentes del eje HPA son el hipotálamo, el PVN, la porción anterior de la glándula hipófisis o adenohipófisis y la corteza suprarrenal. Algunas neuronas especializadas en el PVN sintetizan la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que es secretada en el sistema portal venoso e induce la síntesis de la hormona adrenocorticotrópica por la hipófisis anterior. La ACTH es la principal inductora de la síntesis y de la liberación de los glucocorticoides y la DHEA a través de las glándulas suprarrenales.

A nivel del hipocampo y el hipotálamo, el eje HPA está sujeto a una retroalimentación negativa por el producto final del eje HPA, los glucocorticoides (Figura 17-1). El circuito hipotálamo-hipófisis del eje HPA está regulado por mecanismos mediados por neurotransmisores, entre los que se encuentran la acetilcolina (ACh), las catecolaminas, el GABA, la serotonina y la histamina. Los glucocorticoides ejercen sus funciones por medio de la unión de sus receptores intracelulares y la subsecuente activación o inactivación de la expresión de genes; además de causar la activación del eje HPA, citocinas como la IL-1β e IL-6 también pueden modificar los efectos periféricos de los glucocorticoides por la influencia sobre sus receptores.

La influencia inmunorreguladora negativa de estas moléculas solubles está asociada con la supresión de la activación de factores nucleares como el NF-κB, que participan en la regulación de la síntesis de citocinas. Se ha reportado que los glucocorticoides inhiben las síntesis de citocinas proinflamatorias, entre éstas TNF-α, IL-1β, IL-8, IL-11, IL-12 e IFN-γ. De igual forma, activan la síntesis de citocinas antiinflamatorias, por ejemplo IL-4 e IL-10; asimismo, los glucocorticoides inhiben la proliferación de las células mediadoras de la respuesta inmunológica y la expresión de moléculas de adhesión.

El SNS juega un papel dual en la regulación de la inflamación, ya que está involucrado tanto en procesos antiinflamatorios como proinflamatorios, por lo que es un componente cuya función es muy significativa en la regulación del daño tisular y las infecciones. El LC y el RVM, componentes del SNS, proyectan las neuronas colinérgicas preganglionares hacia la médula espinal. Las inervaciones del simpático en los órganos linfoides primarios (médula y timo) y secundarios (bazo y ganglios linfoides) son la base anatómica para la modulación del sistema inmunológico por el sistema nervioso simpático.

La activación de las células que inervan las neuronas simpáticas pregangliónicas hace que éstas incrementen la secreción de catecolaminas al torrente sanguíneo, las cuales pueden actuar como las hormonas. Así, la regulación del nervio simpático es convertida en una *regulación hormonal* hacia el interior de las glándulas suprarrenales; éstas son un componente periférico importante para el control que ejerce el SNC sobre la respuesta inmunológica por medio de la síntesis de glucocorticoides producidos en la corteza suprarrenal, y de las catecolaminas producidas en las células cromafines en la médula suprarrenal.

De este modo, se puede observar la influencia que tienen los mediadores neuroendocrinos sobre la producción de citocinas circulantes durante la presencia de estímulos estresantes; lo que convierte a las citocinas en importantes referentes clínicos para evaluar la progresión de una enfermedad o para evaluar la eficacia terapéutica de un tratamiento. Además, se debe considerar la participación de las citocinas en el desencadenamiento de alteraciones conductuales en padecimientos con componente inflamatorio (Tabla 17-2).

Efectos conductuales inducidos por las citocinas

A lo largo de los años se ha logrado documentar en forma extensa la capacidad de las citocinas proinflamatorias para inducir la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HPA) y desplegar una pléyade de efectos conductuales que, en su conjunto, se denominan *sickness behavior*. Éstos suelen asociarse con cambios conductuales observados en animales de laboratorio que padecen infecciones y en los que se presentan síntomas similares a los observados en la depresión mayor. Tales síntomas incluyen anhedonia, fatiga, enlentecimiento psicomotor, disminución del apetito, alteraciones en el patrón de sueño e incremento en la sensibilidad al dolor. Los mismos síntomas pueden ser inducidos por la administración individual o conjunta de

Tabla 17-2. Mediadores antiinflamatorios solubles

Citocinas	IL-10 TGF-β TNF-receptor soluble IL-1Rα
Hormonas	Glucocorticoides Adrenalina Noradrenalina α-MSH
Otros	Prostaglandina E2 Proteínas de choque térmico Proteínas de fase aguda

booksmedicos.org

citocinas proinflamatorias o por la administración de mitógenos, como endotoxina y lipopolisacárido, y también por la presencia de agentes infecciosos como *Salmonella typhi*, el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y formas atenuadas de *Mycobacterium bovis*. La participación de las citocinas proinflamatorias en la inducción del *sickness behavior* se puede apreciar en estudios en los que se administran antagonistas de las citocinas en roedores tratados con IL-1β o lipopolisacáridos (LPS) (p. ej., el receptor antagonista de IL-1 [IL-1ra]) o citocinas antiinflamatorias, como la IL-10, ya que en ambos casos se observan efectos conductuales.

En cuanto a la expresión de los síntomas, el *sickness behavior* y la depresión mayor comparten muchas características similares, aunque la depresión mayor es un cuadro clínico que se presenta en humanos. En modelos animales las conductas tipo depresivas, como la disminución del consumo de soluciones azucaradas y la inmovilidad en las pruebas de nado forzado, pueden ser inducidas por la administración de tratamientos agudos o crónicos de retos inflamatorios. De igual forma, los tratamientos crónicos con antidepresivos, entre éstos imipramina y tianeptina, pueden disminuir (e incluso eliminar) los efectos tipo depresivos inducidos por la administración de LPS en ratas.

Con respecto a los aspectos temporales de la expresión de síntomas del *sickness behavior*, éstos se desarrollan con rapidez luego de la administración de LPS en modelos animales, y alcanzan su acmé entre 2 y 6 horas posteriores a la administración. Después de lo anterior, los síntomas del *sickness behavior* desaparecen en forma gradual en unas 6 horas, y evolucionan hacia síntomas similares a los observados en la depresión mayor en las 24 horas subsecuentes a la administración de LPS.

Síntomas neuropsiquiátricos clínicos inducidos por citocinas

Las similitudes entre los síntomas de los efectos conductuales del *sickness behavior* y la depresión mayor han permitido establecer una hipótesis sobre la participación de las citocinas y los factores inflamatorios en la fisiopatología de trastornos neuropsiquiátricos como la depresión (Recuadro 17-2). Uno de los hechos clínicos que apoyan esta hipótesis es

Recuadro 17-2. Interacciones neuroendocrinoinmunológicas y estrés

Existe una comunicación constante entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico llamada interacciones neuroendocrinoinmunológicas (INEI), en la que intervienen los mediadores solubles y los receptores constitutivos de las células de dichos sistemas. Ello significa que las variaciones en alguno de estos sistemas repercute en los dos restantes. Las INEI modulan varios procesos fisiológicos; el más importante es la respuesta ante el estrés.

El estrés es un proceso de adaptación y se refiere a la respuesta que se establece en nuestro organismo ante la presencia de estímulos tensionantes del entorno; tales estímulos pueden ser físicos (bacterias, hongos, parásitos, virus y lesiones) y psicológicos (problemas laborales y económicos, pérdida de seres queridos, violencia intrafamiliar, etcétera). Sin importar el origen del estrés, el organismo sólo tiene una respuesta fisiológica ante éste, la cual implica la participación de los tres sistemas referidos. No todos los estímulos con los que interactúa una persona inducen una respuesta de estrés; de hecho, todo aquello para lo que el individuo tiene capacitación, entrenamiento y experiencias previas exitosas se considera la carga alostática y no induce respuesta de estrés.

La presencia de un estímulo tensionante, agudo o crónico, ocasiona que el organismo libere citocinas proinflamatorias, como la IL-1β, TNF-α e IL-6, mismas que alcanzan una concentración 10 nM y estimulan en 4 milisegundos el sistema nervioso central. Así se inducen cuatro respuestas simultáneas: una respuesta neuroinmune, en la que se liberan más citocinas directamente en el sistema nervioso central por la microglía y los astrocitos; una respuesta neuroquímica, mediada por neurotransmisores; una respuesta conductual, y una respuesta neuroendocrina que conlleva a la activación del eje HPA y que culmina con la secreción de glucocorticoides, por ejemplo el cortisol.

Si bien el objetivo de las INEI es mantener la funcionalidad del organismo ante la presencia de estímulos estresantes, esta respuesta tiene una capacidad

(Continúa)

booksmedicos.org

Recuadro 17-2. Interacciones neuroendocrinoinmunológicas y estrés (continuación)

finita y, si es llevada al límite, termina por desregularse, lo que favorece el establecimiento de cuadros clínicos, entre éstos la depresión mayor en pacientes susceptibles, o bien de fenómenos alérgicos, autoinmunes y tumorales, entre otros.

Depresión mayor

La Organización Mundial de la Salud considera que la depresión mayor (DM) es un problema de salud pública en el mundo. En la actualidad este padecimiento afecta a más de 250 millones de personas, y 300 millones más están en posibilidad de desarrollarla; en México se sabe que afecta a 12% de la población. Si bien se reconoce que este padecimiento se manifiesta por la incapacidad de experimentar placer, existen otros signos clínicos, todos éstos descritos en el *Manual diagnóstico y estadístico para los trastornos mentales* (DSM-V); el diagnóstico confirmatorio debe realizarlo un médico especialista.

La DM es un padecimiento multifactorial, lo que significa que está asociada con múltiples factores que pueden ser biológicos, psicológicos y sociales. Los factores biológicos más reconocidos son la presencia de alteraciones en el sistema serotoninérgico, lo que induce bajos niveles de serotonina (5-HT) en circulación y a nivel central. Esto se acompaña de un menor número del transportador de serotonina (SERT) y receptores de 5-HT funcionalmente deficientes tanto en neuronas como en linfocitos. A nivel endocrino se ha descrito hiperactividad del eje HPA, lo que ocasiona elevación en los niveles de cortisol circulante, así como presencia de alteraciones en la respuesta del sistema inmunológico, lo que hace a estos individuos muy susceptibles a desarrollar diversas enfermedades. Bajo este panorama, el paciente con DM presenta alteraciones funcionales de los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico.

Hoy en día el tratamiento farmacológico más utilizado implica el uso de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS); la función farmacológica de estos fármacos implica el bloqueo del SERT con la intención de bloquear la captación de serotonina y, con ello, aumentar los niveles de serotonina circulatoria y a nivel central; con el transcurso del tiempo este hecho contribuye a la remisión del cuadro clínico. De acuerdo con la OMS, el tratamiento farmacológico para la DM debe administrarse al menos por un año; sin embargo, la tasa de recaída al término del mismo es muy elevada.

Cambios moleculares inducidos por el tratamiento farmacológico con ISRS

El estudio de las INEI ha contribuido a entender con mayor eficiencia los fenómenos biológicos que subyacen al cuadro clínico de la DM, pues se han descrito algunas de las modificaciones moleculares que se presentan a lo largo del tratamiento farmacológico.

El grupo del doctor Lenin Pavón (autor de este capítulo) ha descrito que, antes del inicio del tratamiento farmacológico, el paciente deprimido presenta una disminución en los niveles circulatorios de serotonina, altos niveles de cortisol y un perfil de citocinas sobre todo antiinflamatorio, como resultado de la elevación crónica de los niveles de cortisol. Estas alteraciones en su conjunto evidencian una desregulación crónica de las INEI.

Una vez que se inicia el tratamiento farmacológico con ISRS, el bloqueo del SERT induce un aumento en los niveles centrales y circulatorios de la 5-HT; este neurotransmisor es un importante inmunoestimulante y modifica en forma progresiva el perfil de las citocinas y el efecto inmunoestimulante. La 5-HT está mediada por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_2 que se expresan de modo constitutivo en los linfocitos de la sangre periférica, los cuales (por estimulación mediada por la 5-HT) secretan citocinas proinflamatorias, como IL-2 e IFN-γ, lo que modifica el perfil del microambiente inflamatorio y lo hacen más parecido al que presenta un individuo sano. Sin embargo, y a pesar del consumo de ISRS, los niveles de cortisol no se modifican; los cambios positivos en los pacientes sólo se presentan en las primeras 20 semanas del tratamiento farmacológico.

Los estudios del doctor Pavón muestran que alrededor de la semana 20 del tratamiento con ISRS, el número de copias del mensaje genético que codifica para el receptor de serotonina disminuye, lo que podría estar asociado con la disminución de la eficiencia del tratamiento. Se observó que después de la semana 20 y hasta la semana 52 los pacientes presentaron una regresión a su condición inicial en los parámetros inmunológicos, y los niveles de cortisol sólo disminuyeron en 30% comparados con los niveles iniciales. Estos hallazgos, en su conjunto, apoyan la propuesta de varios grupos de investigación alrededor del mundo, acerca de que el tratamiento debe continuarse más allá de las 52 semanas propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), (Figura 17-2-1).

booksmedicos.org

El uso de inmunomoduladores en la DM

Al identificar que el paciente con diagnóstico de DM presenta una desregulación de las INEI y que el tratamiento con ISRS es incapaz de restaurar estos parámetros moleculares de forma eficiente, el grupo del doctor Pavón implementó un tratamiento combinado de ISRS más inmunomodulador y encontró que, en comparación con los pacientes tratados sólo con ISRS, los pacientes con el tratamiento combinado logran una disminución de 52% en los niveles de cortisol desde la semana 20 y que el perfil de citocinas en circulación alcanza parámetros similares a los identificados en los voluntarios sanos en la semana 36. Así, llegan a la semana 52 del tratamiento en condiciones moleculares más cercanas a las fisiológicas que las presentadas al inicio del mismo; esto repercute en una mejoría clínica.

Si bien los resultados hasta el momento son alentadores, la complejidad que subyace el estudio de las interacciones neuroendocrinoinmunológicas y su aplicación clínica presenta un campo basto para el desarrollo profesional de jóvenes investigadores especializados en diversas áreas del conocimiento, entre los que destacan la inmunología, la endocrinología y las neurociencias. El único requisito indispensable es tener una visión integrativa.

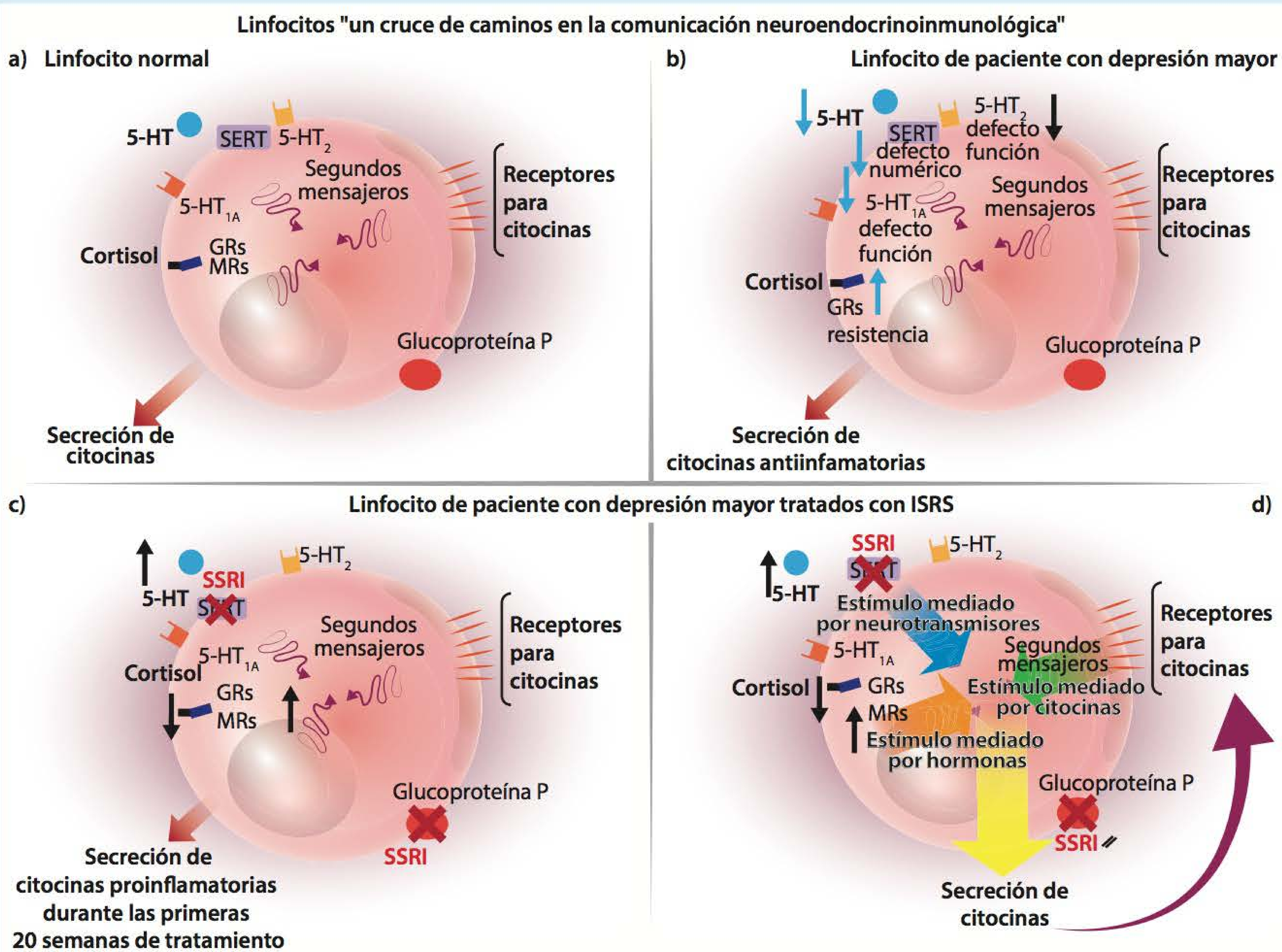


Figura 17-2-1. Depresión mayor
a) El linfocito T en circulación es un modelo adecuado para el estudio de las interacciones neuroendocrinoinmunológicas; esta célula expresa constitutivamente receptores para hormonas, neurotransmisores y citocinas; b) se ha descrito que los linfocitos de la sangre periférica provenientes de pacientes con depresión mayor presentan alteraciones en el número y la función de los receptores del sistema serotoninérgico, como el SERT y el 5-HT$_{2A}$, y también presentan resistencia en los receptores de glucocorticoides (GR); c) con el consumo de fármacos que inhiben la recaptura de serotonina, como los ISRS, se bloquea la función del transportador de serotonina (SERT), lo que promueve el aumento de los niveles circulatorios de la 5-HT, con la consecuente estimulación de este neurotransmisor a los linfocitos activados por medio de los receptores 5-HT$_{1A}$ y 5-HT$_2$, lo que promueve la secreción de citocinas proinflamatorias, y d) se generan modificaciones en los niveles de neurotransmisores, hormonas y citocinas, lo que mejora progresivamente la condición clínica de los pacientes con depresión mayor.

booksmedicos.org

la alta prevalencia de la comorbilidad psiquiátrica, incluida la depresión mayor, en pacientes que sufren de enfermedades crónicas con componente inflamatorio, entre éstas artritis reumatoide, cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares. Además, en varios trabajos experimentales se reportan elevadas concentraciones de marcadores inflamatorios, por ejemplo citocinas proinflamatorias, proteínas de fase aguda, quimiocinas y moléculas de adhesión en la sangre y el líquido cefalorraquídeo de los pacientes clínicamente sanos con depresión mayor.

En este mismo sentido, se ha detectado la existencia de una asociación significativa entre los marcadores de la inflamación y síntomas neuropsiquiátricos como la disfunción cognitiva y la fatiga. En pacientes con depresión mayor, las proteínas inflamatorias, el TNF-α, IL-6 y la proteína C reactiva (PCR), han demostrado ser las moléculas que se elevan de forma constante en todos los estudios clínicos. Además, el aumento de marcadores inflamatorios en el mencionado tipo de pacientes se ha asociado con la falta de respuesta al tratamiento farmacológico y con factores como el estrés durante los primeros años de vida. No obstante, se debe considerar la presencia de alteraciones de los mediadores solubles de tipo hormonal y de neurotransmisores para llegar a una conclusión más adecuada de estas variables.

Uno de los hallazgos que apoyan experimentalmente la participación de procesos inflamatorios en la fisiopatología de la depresión son las observaciones acerca de pacientes tratados con citocinas recombinantes. Debido a sus efectos antitumorales e inmunomoduladores, las citocinas (como el IFN-α) se utilizan para el tratamiento del cáncer e infecciones virales, entre éstas la hepatitis C crónica. A pesar de su eficacia clínica, el IFN-α con frecuencia es asociado con morbilidad psiquiátrica significativa, sobre todo en el desarrollo de la depresión mayor en 45% de los pacientes.

En este sentido, una de las moléculas inflamatorias con las que se ha estudiado el papel de las citocinas en la fisiopatología de la depresión es el IFN-α, una citocina que se secreta en respuesta a infecciones virales, cuya principal función es bloquear la proliferación viral. Además, el IFN-α es un potente estimulador de citocinas proinflamatorias no sólo a nivel periférico, sino también en el SNC. Estudios recientes indican que el tratamiento con IFN-α en enfermos con hepatitis C se asocia con la activación de vías inflamatorias del SNC, según se refleja en el aumento de sus niveles en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en las concentraciones de IFN-α, IL-6 y proteína quimioatrayente de monocitos (MCP)-1.

El análisis de correlación entre la expresión de síntomas inducidos por la administración de IFN-α en pacientes ha demostrado que ésta es responsable del desarrollo de dos síndromes conductuales (un síndrome neurovegetativo frente a un estado de ánimo y un síndrome cognoscitivo). Ambos tienen fenomenología distinta que puede ser tratada con antidepresivos.

El síndrome neurovegetativo se caracteriza por síntomas como fatiga, alteraciones en la psicomotricidad, anorexia y modificación de patrones del sueño. Se desarrolla con rapidez en casi todos los individuos expuestos a las citocinas y persiste mientras dura la exposición a éstas. En contraste, el estado de ánimo y el síndrome cognoscitivo, que se caracteriza por síntomas de depresión, ansiedad, trastornos de memoria y atención, por lo general aparece en etapas posteriores del tratamiento de citocinas (alrededor de los primeros tres meses posteriores a la terapia), en especial en los enfermos con factores de vulnerabilidad intrínseca, por ejemplo hiperactividad del eje HPA y existencia de rasgos depresivos subclínicos preexistentes.

Es importante señalar que el tratamiento con antidepresivos sólo logra remitir las alteraciones del estado de ánimo inducido por los síntomas cognitivos, en tanto que los síntomas neurovegetativos, como la fatiga, no son mejorados. Los avances recientes que permiten comprender los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al estado de ánimo, lo mismo que los efectos cognitivos en comparación con los síntomas neurovegetativos resultantes de la terapia con citocinas. Esto indica que los síntomas son resultado del deterioro del proceso metabólico de triptófano a la 5-HT por la administración del IFN-α inducida por el estado de ánimo y los síntomas cognitivos. Por el contrario, los síntomas neurovegetativos, incluidas la fatiga y la anergia, se correlacionaron con cambios en la actividad de los ganglios basales, quizá relacionados con alteraciones en el metabolismo de la dopamina (DA) (Tabla 17-3).

Red de citocinas en el cerebro

Las citocinas son parte de una red integrada; cada una de éstas puede inducir su propia síntesis, a la vez que induce la síntesis de otras citocinas proinflamatorias, incluidas la IL-1β, TNF-α e IL-6. Dentro del cerebro hay células, como los astrocitos, y microglía capaces de producir citocinas, expresar receptores de éstas y amplificar sus señales. Este sustrato neural es susceptible a las variaciones de la concentración periférica de citocinas proinflamatorias y participa en la fisiopatología de los trastornos neuropsiquiátricos,

booksmedicos.org

Tabla 17-3. Efectos físicos y psiquiátricos inducidos por las citocinas

Citocina	Efecto
IFN-α	Fatiga, depresión, trastornos del pensamiento, psicosis e ideación suicida, estrés, ansiedad, disminución de la sustancia P, mialgias, retraso psicomotor, anorexia, aislamiento social, irritabilidad, trastornos cognitivos (falta de concentración, deterioro de la memoria, enlentecimiento mental)
IFN-β	Fatiga, estado depresivo, enlentecimiento mental
TNF-α	Anorexia, fatiga, estrés, regula la expresión de la sustancia P, movimientos oculares rápidos durante el sueño y aumento de los aminoácidos excitatorios; la noradrenalina y la adrenalina estimulan su liberación
IL-1	Somnolencia, confusión, alucinaciones, hiperalgesia, fatiga, fiebre, sueño, mialgias, antinocicepción por sustancia P (aumento de GABA y disminución de NMDA); la noradrenalina y la adrenalina estimulan su liberación
IL-2	Confusión, delirios, depresión, psicosis, mialgias, disfunción cognitiva
IL-4	Participa en funciones cerebrales superiores como la memoria y el aprendizaje
IL-6	Estrés, fatiga, hiperalgesia, depresión y activación del sistema nervioso simpático; la noradrenalina, la adrenalina y la sustancia P estimulan su liberación
IL-8	Media el dolor simpático; la sustancia P estimula su producción
IL-10	Bloqueo del dolor

la hiperactivación del eje HPA, el incremento de los niveles de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la alteración del metabolismo de las monoaminas, por ejemplo 5-HT, DA y noradrenalina (Figura 17-4).

Se han identificado diversas vías por las que las citocinas pueden influir en el comportamiento. Dichas vías incluyen efectos sobre la función de los neurotransmisores, la actividad neuroendocrina, la plasticidad neural y las alteraciones de los circuitos cerebrales.

Efectos de las citocinas sobre los neurotransmisores

Serotonina

Es posible que el sistema de neurotransmisión mejor estudiado en cuanto a los efectos de las citocinas en el cerebro y la conducta sea el de la serotonina o 5-HT. Estudios en roedores muestran que la exposición aguda a una variedad de citocinas (lo mismo que de inductores de la liberación de citocinas, como LPS) puede alterar la secreción de 5-HT en múltiples regiones del cerebro. Los reportes clínicos muestran que la 5-HT también está implicada en los casos en que se administran citocinas de modo crónico. De hecho, los datos experimentales evidencian que el inhibidor de la recaptura de la 5-HT, paroxetina, puede reducir en forma significativa los síntomas depresivos en el contexto de la administración crónica de IFN-α. Además, la administración crónica de IFN-α conduce a una regulación a la baja de los receptores de serotonina, por ejemplo la 5-HT_{1A}. Algunas de las moléculas con mayor importancia en relación con el metabolismo de la 5-HT son la enzima indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO) y la p38 MAPK (del inglés *Mitogen-Activated Protein Kinase*, o proteína cinasa activada por mitógenos).

Indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO)

La secreción de la IDO puede ser inducida por citocinas como el IFN-α, IFN-γ y TNF-α que, de forma aislada o conjunta, activan una serie de vías de señalización inflamatorias, entre éstas las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT) 1a, el factor regulador del interferón (IRF)-1, el NF-κB y la p38 MAPK. Cuando la IDO se activa degrada el triptófano (TRP), que es el principal aminoácido precursor de la 5-HT en quinurenina (KYN). La degradación del TRP contribuye a disminuir la disponibilidad de 5-HT; la variación de los niveles de TRP es relevante para regular la función

booksmedicos.org

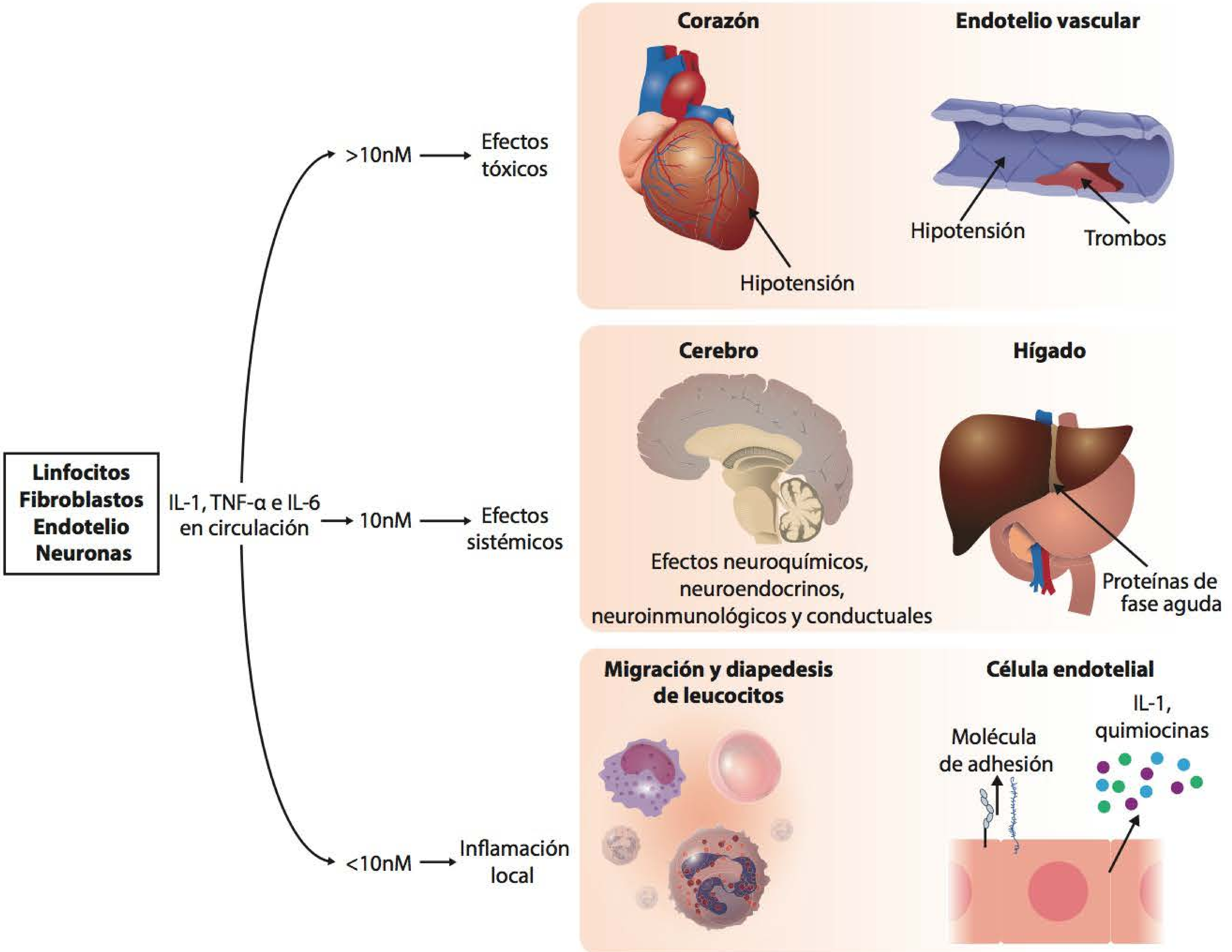


Figura 17-6. Efectos sistémicos inducidos por citocinas
El efecto sistémico de las citocinas depende de la concentración. Por debajo de valores < 10 nM los efectos son locales y restringidos a la zona de lesión, infección o irritación. Cuando las citocinas alcanzan la concentración de 10 nM pueden estimular el sistema nervioso central mediante cuatro vías; esto genera efectos neuroquímicos, neuroendocrinos, neuroinmunológicos y conductuales, por medio del incremento de los niveles circulatorios de hormonas y neurotransmisores, lo que induce la activación de efectos neuroendocrinos. En condiciones en las que las citocinas alcanzan concentraciones > 10 nM se pueden inducir efectos tóxicos y la activación del reflejo vagal antiinflamatorio.

de los linfocitos T y para la síntesis de la 5-HT en el SNC. Así, se ha demostrado que la supresión aguda del triptófano en la dieta precipita la aparición de síntomas depresivos en la población susceptible a desarrollar cuadros de depresión mayor.

En cuanto al papel de la IDO para inducir depresión por la administración de citocinas, el decremento de los niveles de TRP y el aumento de KYN en la sangre periférica se han asociado con el desarrollo de la depresión en los pacientes que recibieron IFN-α. Por otra parte, se observó que el bloqueo de la IDO en ratones tratados con LPS o BCG inhibe el desarrollo de conductas similares a las observadas en cuadros clínicos de depresión.

Cabe señalar que, además de la disminución en los niveles de TRP, la generación de KYN también parece tener efectos importantes en la función de los neurotransmisores y la conducta. Por ejemplo, al administrar KYN en ratones es posible inducir que aparezcan conductas similares a las observadas en la depresión mayor. También se ha descrito un patrón de expresión diferencial de las enzimas involucradas en el metabolismo de la KYN, ya que los astrocitos las transforman en ácido quinurénico (KA), en tanto que la microglía las metaboliza en ácido quinolínico (QUIN). El ácido quinurénico tiene la capacidad de inhibir la liberación de glutamato y, por lo tanto, la liberación de DA, la cual en

booksmedicos.org

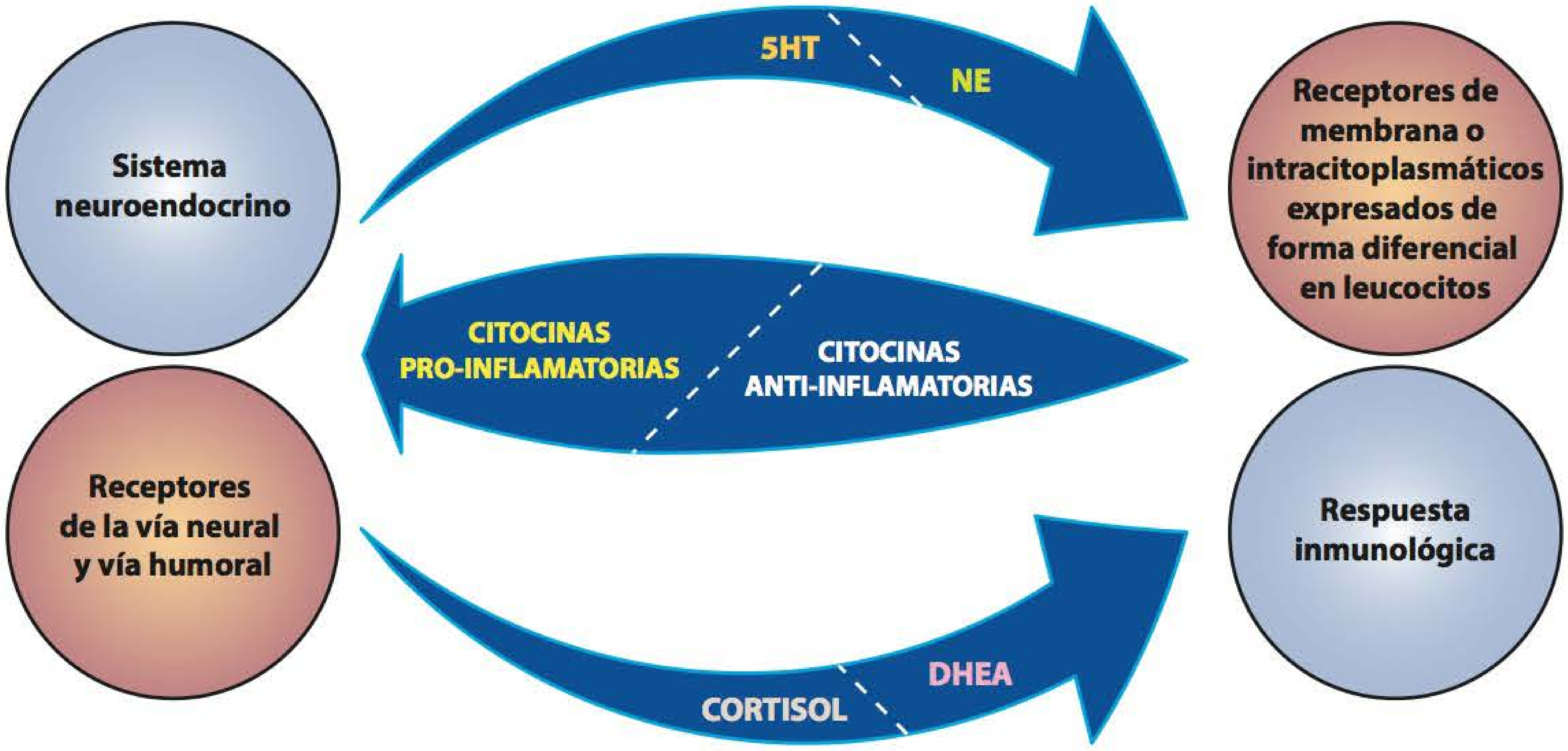


Figura 17-7. Mediadores solubles de la comunicación neuroinmunoendocrina
Las hormonas, los neurotransmisores y las citocinas median la comunicación neuroinmunoendocrina debido a que cuentan con receptores constitutivos en los diferentes tipos celulares que median la comunicación neuroinmunoendocrina. El incremento o la disminución de alguno de los mediadores solubles afecta el adecuado funcionamiento de esta delicada comunicación entre los tres sistemas.

parte está regulada por la actividad glutamatérgica. De hecho, la administración intraestriatal de KA en ratas ha demostrado la capacidad de disminuir en forma drástica los niveles de DA extracelular en el cuerpo estriado. Por el contrario, la administración de QUIN promueve que se libere glutamato mediante la activación de receptores del *N*-metil-D-aspartato (NMDA). El QUIN también induce estrés oxidativo que, al combinarse con la liberación de glutamato, puede contribuir a la excitotoxicidad en el SNC.

Los datos obtenidos de los pacientes tratados con IFN-α indican que la generación de KYN en la sangre periférica se asocia con aumentos significativos de KYN, QUIN y KA en el líquido cefalorraquídeo, lo que se correlaciona con depresión mayor.

El aumento de QUIN y KYN en el LCR también se correlaciona con el aumento de los niveles de MCP-1; este dato correlaciona de modo positivo con el hecho de que los monocitos tienen una capacidad 20 veces mayor de convertir el KYN en QUIN que la de la microglía, por lo que algunos grupos han propuesto la posibilidad de que ciertos monocitos puedan ser atraídos hacia el cerebro por la administración de IFN-α y contribuyan a la producción de QUIN. Al tener en cuenta la capacidad de citocinas como el IFN-α de activar las vías metabólicas del IDO para generar KYN, QUIN y KA, también hay que considerar el papel de las citocinas en la regulación de la respuesta inflamatoria y de la conducta.

p38 proteína cinasa activada por mitógenos

En la actualidad existe un interés en estudiar la función de la p38 MAPK en el impacto de las citocinas sobre el metabolismo de los neurotransmisores. Por ejemplo, varios estudios en los que se utilizaron agonistas farmacológicos y citocinas (entre éstas la IL-1 y el TNF-α) para estimular la p38 demostraron que la activación de las vías de señalización de p38 *in vitro* pueden regular la expresión y la actividad de los transportadores de membrana de la 5-HT y la noradrenalina en líneas celulares y en los sinaptosomas provenientes de cerebro de rata. Hace poco, estudios realizados *in vivo* en los que se indujo la activación de p38 MAPK por la administración de LPS demostraron que es posible regular en forma positiva la expresión del transportador de 5-HT y la actividad en el hipocampo, asociadas con un incremento de la remoción de la 5-HT del espacio extracelular. Un hecho que concuerda con estos hallazgos se ha observado en monos rhesus jóvenes que sufrieron abuso en la infancia por parte de sus madres, ya que la activación de la p38 en las células mononucleares de la sangre periférica correlaciona con la disminución de concentraciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), que es un metabolito de la 5-HT en el líquido cefalorraquídeo. Si se toma en consideración la síntesis de la 5-HT (a través de sus efectos sobre el TRP), estos datos muestran que las citocinas pueden

booksmedicos.org

ejercer un *doble efecto* tanto en la síntesis como en la recaptura de las monoaminas, lo que contribuye a la disminución de la disponibilidad de la 5-HT.

Dopamina

Lo mismo que en el caso de la 5-HT, hay evidencia experimental que muestra que las citocinas influyen en la síntesis, recaptura y secreción de la dopamina. Según se observó en ratas que reciben IFN-α, éstas muestran una disminución de la concentración de tetrahidrobiopterina (BH_4) y DA en el SNC, asociada con el estímulo del óxido nítrico (NO). La tetrahidrobiopterina es un importante cofactor enzimático para la tirosina hidroxilasa, que convierte la tirosina en L-DOPA, y es la enzima limitante en la síntesis de DA. La tetrahidrobiopterina es necesaria para la síntesis de NO y, por lo tanto, una mayor generación de NO está asociada con un aumento del uso de BH_4. El tratamiento con un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa fue capaz de revertir los efectos inhibidores de IFN-α sobre los niveles de BH_4 y DA en el cerebro. La activación de la microglía se asocia con un aumento de la producción de NO, lo que sugiere que las influencias de las citocinas sobre la BH_4 mediante el NO pueden ser un mecanismo común por el cual las citocinas reducen la disponibilidad de DA en las regiones relevantes del cerebro. Al igual que con el transportador de la 5-HT, la activación de las rutas de la MAPK inducidas por las citocinas pueden sobreestimular la actividad del transportador de dopamina.

Glutamato/excitotoxicidad

Otra vía de neurotransmisión que participa en el desarrollo y tratamiento de la depresión, lo mismo que en el impacto de las citocinas sobre el cerebro y la conducta, es el glutamato. Cuando se activa en el cerebro una respuesta inflamatoria mediada por citocinas, se estimulan la liberación de glutamato a partir de la glía y el decremento de la recaptura de glutamato, debido a la regulación negativa de los transportadores de glutamato. Reviste particular interés el hecho de que la liberación excesiva de glutamato por los astrocitos puede alcanzar a los receptores extrasinápticos del NMDA, que median la excitotoxicidad y la baja de la producción de factores tróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Además de los niveles de excesivo glutamato, las citocinas también pueden estimular los astrocitos y la microglía para liberar especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que, en combinación con el QUIN, pueden amplificar el estrés oxidativo y así lesionar diversos tipos neuronales y oligodendrocitos, que son especialmente vulnerables al efecto de los intermediarios reactivos de oxígeno. Estos efectos potenciales de las citocinas y los procesos de inflamación que actúan sobre la glía pueden favorecer la pérdida de elementos gliales, por ejemplo oligodendrocitos y astrocitos, en varias regiones cerebrales asociadas con el estado de ánimo, como la corteza prefrontal subgenual y la amígdala. La pérdida de elementos gliales en estas regiones del cerebro se ha convertido en una anomalía morfológica fundamental en la depresión mayor.

Implicaciones clínicas

De acuerdo con la amplia base de conocimientos relacionados con la capacidad de las citocinas inflamatorias para influir en la conducta, lo mismo que con los datos que detallan los posibles mecanismos implicados, existe una amplia gama de posibles objetivos farmacológicos y conductuales que pueden ser relevantes para el desarrollo de nuevos tratamientos o estrategias de prevención de trastornos neuropsiquiátricos como la depresión.

Es probable que los blancos más obvios para la intervención farmacológica sean las citocinas y sus vías de señalización. Las terapias biológicas que inhiben el TNF-α y la IL-1β, aprobadas para su uso en Estados Unidos y Europa, ya han sido ampliamente estudiadas en trastornos autoinmunes e inflamatorios, y los fármacos que se dirigen a un número limitado de vías de señalización inflamatoria están disponibles o en desarrollo. Los datos sobre el uso de terapias bloqueadoras de citocinas ya demostraron su importancia para restaurar el estado del ánimo de pacientes con depresión mayor. Según se ha observado en estudios realizados en doble ciego en enfermos con psoriasis, los pacientes que recibieron etanercept, el antagonista del TNF-α, mostraron una mejoría significativa en los síntomas depresivos en forma independiente de los cambios en los síntomas asociados con la actividad de la enfermedad (por ejemplo, lesiones de piel y dolor en las articulaciones).

Además, los pacientes con depresión mayor sin padecimientos clínicos asociados que recibieron en doble ciego celecoxib, el inhibidor de COX-2, mostraron una mejoría significativa de la eficacia antidepresiva de la reboxetina, un inhibidor de la recaptura de la noradrenalina. Aunque estos datos clínicos son limitados, sugieren que las terapias que actúan sobre las citocinas o sus vías de señalización pueden tener efectos antidepresivos. Lamentablemente, hasta el momento no hay datos sobre la eficacia potencial de los antagonistas de

booksmedicos.org

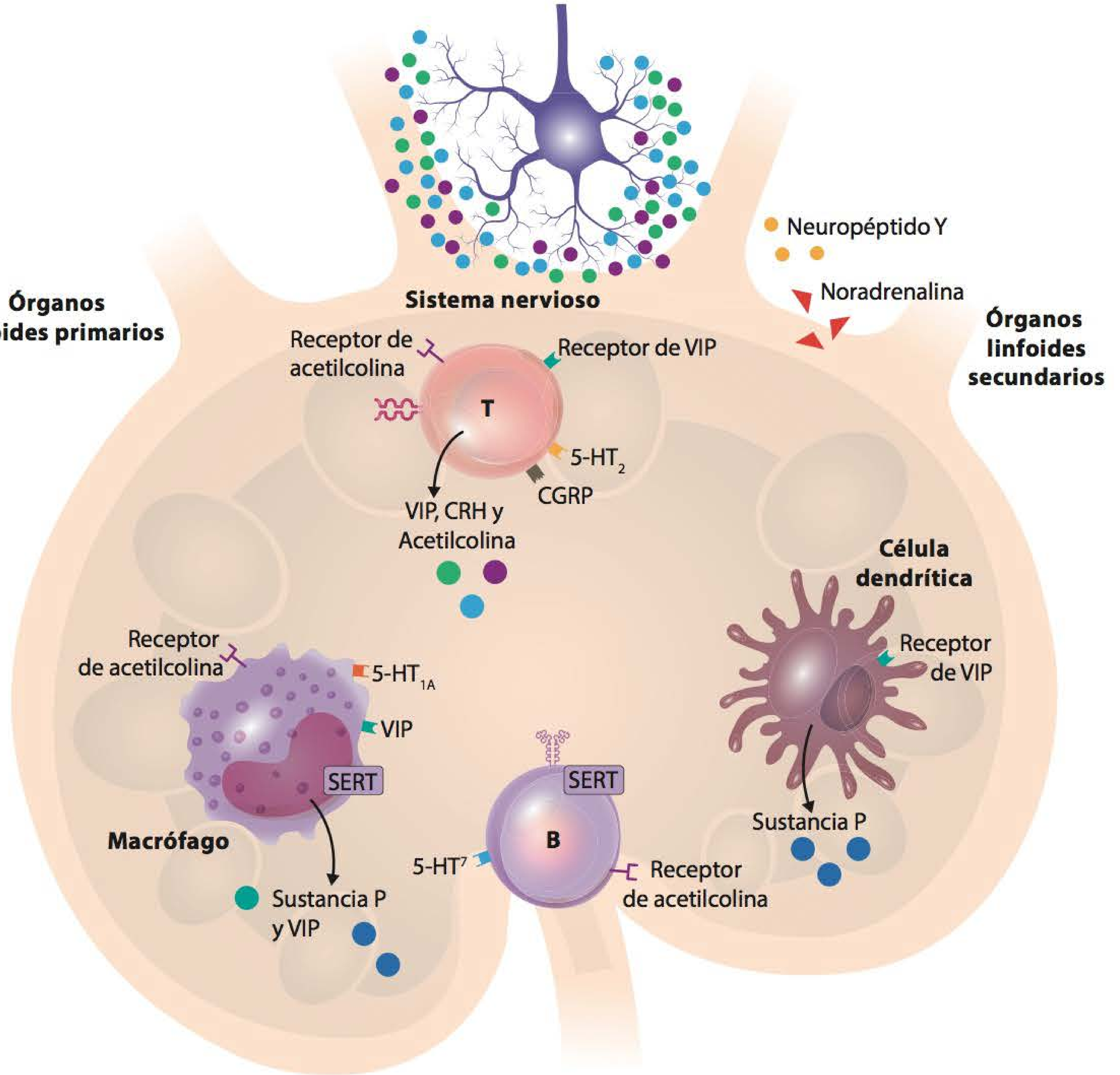


Figura 17-8. Comunicación neuroinmunológica mediada por neurotransmisores

Los neurotransmisores son un amplio grupo de moléculas que median la comunicación entre las neuronas y están involucrados en múltiples procesos fisiológicos. En años recientes la evidencia experimental ha demostrado que las células de la respuesta inmunológica expresan de forma constitutiva y diferencial múltiples receptores para neurotransmisores, por lo que algunos autores sostienen la hipótesis de que los neurotransmisores tienen una función significativa en el adecuado funcionamiento y el tipo de respuesta inmunológica que se presenta ante diversos estímulos antigénicos. CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; 5-HT, receptor de serotonina; VIP, péptido intestinal vasoactivo; 5-HTT, transportador de serotonina.

otras vías de las citocinas relevantes de señalización, como la p38 MAPK y el NF-κB, que parecen ser en especial afines a los mecanismos por los cuales las citocinas influyen en el metabolismo de los neurotransmisores, la función neuroendocrina y la plasticidad sináptica. Por último, quimiocinas como la MCP-1 que pueden atraer los monocitos hacia los tejidos incluido el cerebro, son otro blanco para el desarrollo de aplicaciones de los trastornos conductuales asociados con un aumento de la respuesta inflamatoria.

Los estudios realizados en roedores y en humanos sugieren que otra posible opción terapéutica es antagonizar IDO y la vía de la quinurrenina. Estudios realizados en ratas que recibieron el 1-metil-triptófano, un antagonista de la IDO, pudieron antagonizar los efectos del *sickness behavior* inducido por la administración de LPS o BCG.

Dado el efecto que tiene la IDO sobre la depleción de los niveles de TRP y la regulación de los linfocitos T, se ha generado interés para mejorar

booksmedicos.org

los inhibidores de la IDO y la actividad de las células T en los estados inflamatorios y el cáncer.

Algunos estudios inmunológicos que han repercutido en el estudio de las alteraciones conductuales secundarias debido a alteraciones de los niveles de citocinas son las estrategias farmacológicas que tienen como blanco la IL-17 o las células Th17, y se enfocan a la inhibición de citocinas o factores de transcripción que promueven la diferenciación a Th17, incluidos la IL-23 y el receptor de ácido retinoico (RAR) relacionados con el receptor C de orfanina (RORc).

Por último, existe gran interés en las drogas que antagonizan el glutamato para el tratamiento de la depresión mayor, ya que se ha reportado que la administración del antagonista del receptor de glutamato (NMDA), ketamina, ha provocado mejoras rápidas y espectaculares en el estado de ánimo de pacientes con depresión resistente al tratamiento. Los resultados obtenidos en estudios con modelos animales sugieren que estos efectos pueden provenir del desarrollo de nuevas sinapsis en el cerebro debido a la activación de la enzima mTOR. Curiosamente, se ha demostrado que la mTOR inhibe el NF-κB. Así, los antagonistas del glutamato no sólo pueden reducir la excitotoxicidad mediada por el glutamato, a consecuencia de los efectos inducidos sobre la recaptura de glutamato por las células gliales, sino que también pueden ser útiles para inhibir la respuesta inflamatoria mediante sus efectos sobre la NF-κB.

Por ello, con base en lo antes presentado, es posible concluir que el estudio de las interacciones entre el SNC y la respuesta inmunológica ha permitido establecer nuevas perspectivas en relación con el tratamiento y la prevención de trastornos conductuales. Debido a que el fenómeno inflamatorio es un mecanismo común de múltiples enfermedades (cardiovasculares, diabetes y cáncer), el papel de la inflamación en las enfermedades neuropsiquiátricas, coloca a las neurociencias y a la psiquiatría al unísono de otras disciplinas médicas en la identificación y selección de moléculas de la respuesta inmunológica y sus vías de señalización intracelular para el tratamiento de la enfermedad. La aplicación del conocimiento derivado del estudio de las interacciones neuroendocrinoinmunológicas en el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos basados en la inmunidad para tratar muchas enfermedades neuropsiquiátricas será una realidad en un futuro cercano.

Resumen

La comunicación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico regula múltiples procesos fisiológicos, entre otros el sueño, el dolor y la adaptación al entorno. Dicha comunicación está mediada por hormonas, neurotransmisores y citocinas, así como por sus respectivos receptores, expresados constitutivamente en las células de los sistemas que componen este supersistema. Si bien no se puede definir un punto de arranque de esta comunicación, se sabe que los procesos tensionantes (por ejemplo, irritación, infección o lesión) desencadenan un proceso inflamatorio dosis dependiente mediado por las citocinas, las cuales pueden estimular el sistema nervioso central a través de los nervios aferentes o de la circulación, en especial en los sitios carentes de barrera hematoencefálica. En respuesta a esta estimulación, el sistema nervioso activa la secreción de neurotransmisores hacia las zonas de inflamación y hacia los órganos linfoides y, de forma simultánea, activa el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HPA) mediante la secreción secuencial de CRH, ACTH y cortisol/DHEA. Estos mediadores hormonales y nerviosos tienen receptores en los linfocitos y otras células productoras de citocinas, lo que les permite controlar la intensidad de los procesos inflamatorios.

La principal función de este mecanismo es mantener el funcionamiento de nuestro organismo ante la presencia de estímulos estresantes agudos y crónicos. La respuesta de estrés es un proceso fisiológico de adaptación a nuestro entorno; esta respuesta es inducida por la presencia de estímulos tensionantes tanto físicos como psicológicos. Existen múltiples procesos que no inducen una respuesta fisiológica

booksmedicos.org

de estrés, ya que se cuenta con capacitación, entrenamiento o experiencias previas exitosas; todos éstos representan la carga alostática. Cuando alguna tarea o estímulo resulta tensionante induce la liberación de citocinas que, al alcanzar una concentración 10 nM, activan una respuesta neuroendocrina. La capacidad funcional de dicha respuesta está dada en cada individuo por un conjunto de múltiples variables, entre éstas el fondo genético y las variantes del entorno. Cuando un individuo es sometido a una tensión capaz de inducir una respuesta neuroendocrinoinmunológica (NEI), la carga alostática se amplía sólo si puede adaptarse de manera adecuada a la nueva tarea. En caso contrario, se activan en forma crónica las interacciones neuroendocrinoinmunológicas (INEI), que se desregulan de modo progresivo hasta perder su funcionalidad reguladora, lo que aumenta la susceptibilidad a desarrollar múltiples padecimientos.

El estudio de las INEI está permitiendo el desarrollo de nuevas terapéuticas para el manejo de enfermedades tan diversas como sepsis, epilepsia, depresión mayor, fibromialgia y diabetes, entre muchas otras.

Lecturas sugeridas

Arreola R, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, Velasco-Velázquez MA, Garcés-Álvarez ME, Hurtado-Alvarado G *et al*. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. *Journal of Immunology Research*. 2015; 354-357.


Besedovsky HO, del Rey A. Central and peripheral cytokines mediate immune-brain connectivity. *Neurochemical Research*. 2011;36(1):1-6.

Del Rey A, Balschun D, Wetzel W, Randolf A, Besedovsky HO. A cytokine network involving brain-borne IL-1β, IL-1ra, IL-18, IL-6, and TNF-α operates during long-term potentiation and learning. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013;33:15-23.

Pavlov, V. A., Tracey, K. J. The vagus nerve and the inflammatory reflex —linking immunity and metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(12):743-754.

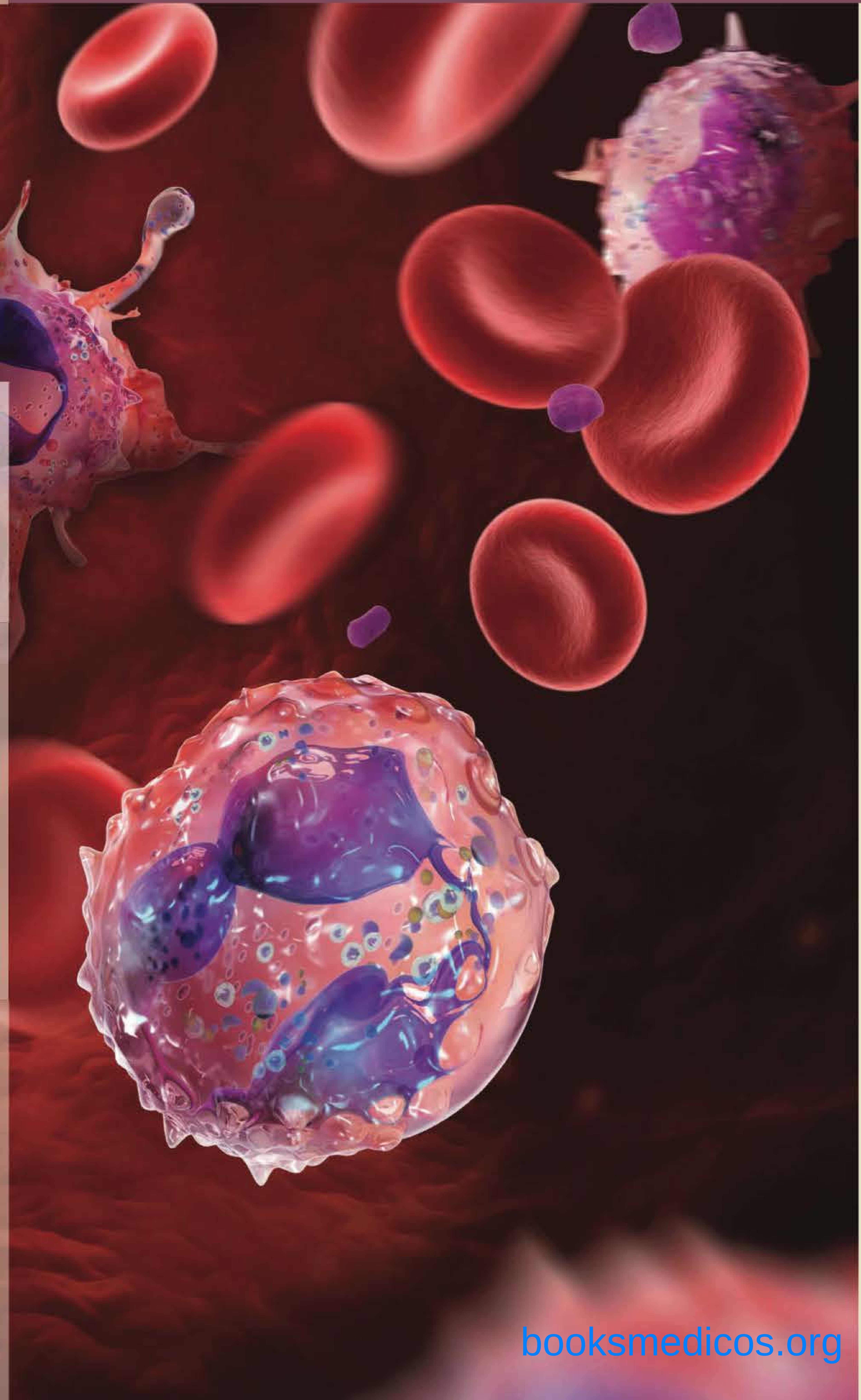
Rey AD, Mahuad CV, Bozza VV, Bogue C, Farroni MA, Bay ML *et al*. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2007;21(2):171-179.

booksmedicos.org



booksmedicos.org

UNIDAD 2
MECANISMOS DE DAÑO INMUNOLÓGICO



- 18. Hipersensibilidad tipo I
- 19. Hipersensibilidad tipos II y III
- 20. Hipersensibilidad tipo IV

booksmedicos.org

Capítulo 18

Hipersensibilidad tipo I

Gandhi F. Pavón Romero • Fernando Ramírez Jiménez
• Luis Manuel Terán Juárez

Introducción

Contenido del capítulo

Inmunología de la hipersensibilidad tipo I
Células que participan en la hipersensibilidad tipo I
Hipersensibilidad tipo I y su implicación clínica
Las enfermedades alérgicas
Métodos diagnósticos en las enfermedades alérgicas
Terapéutica de las enfermedades alérgicas
Lecturas sugeridas

En 1963, los profesores Philip George Houthem y Gelly Robbin Coombs clasificaron las respuestas inflamatorias, conocidas como hipersensibilidades, de acuerdo con los elementos característicos de la respuesta inmunológica que generan el daño inflamatorio y/o con la velocidad con la que aparece el daño orgánico. Así, los mecanismos de daño inmunológico fueron nombrados de la siguiente manera:

a) Hipersensibilidad tipo I o inmediata
b) Hipersensibilidad tipo II, mediada por anticuerpos
c) Hipersensibilidad tipo III, mediada por inmunocomplejos
d) Hipersensibilidad tipo IV, tardía o mediada por células

En el presente capítulo se describe a profundidad la hipersensibilidad tipo I, mientras que los demás tipos de hipersensibilidad se explican en los capítulos 19 y 20.

Inmunología de la hipersensibilidad tipo I

La hipersensibilidad tipo I es responsable en gran parte de la fisiopatología de las enfermedades alérgicas; sin embargo, su función biológica es la defensa frente a parásitos y helmintos. La hipersensibilidad tipo I puede dividirse en dos fases: fase de sensibilización y fase efectora (temprana y tardía).

Fase de sensibilización

El ser humano y su sistema inmunológico se encuentran en interacción constante con diversos antígenos. Algunos de estos antígenos, en conjunción con la susceptibilidad biológica o genética del huésped, llamada atopia, pueden generar una respuesta clínica o alergia. Los antígenos que inducen una respuesta alérgica se denominan alérgenos. Un alérgeno se define como una proteína o hapteno que puede inducir la formación de anticuerpos específicos de tipo IgE. Los alérgenos provienen de varias fuentes biológicas, entre otras ácaros, cucarachas, pólenes, epitelios de animales y hongos.

Cuando los alérgenos son transportados por mecanismos físicos hacia las barreras epiteliales es posible que sean captados vía endocitosis por

booksmedicos.org

las APC (células presentadoras de antígeno) que los degradan y después los presentan en los ganglios linfáticos mediante el MHC II a los linfocitos Th CD4+ *naïve*. En presencia de un microambiente provisto de IL-4 e IL-13, éstos pueden diferenciarse hacia la subpoblación Th2 por medio de la estimulación de la vía STAT6, lo que deriva en la activación del factor de transcripción GATA-3 que induce la síntesis de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 (Figura 18-1). Las IL-4 e IL-13 promueven además la diferenciación del linfocito B a célula plasmática y, en consecuencia, también estimulan la producción de IgE específica.

La colaboración entre linfocitos Th2 y linfocitos B se establece a través de moléculas coestimuladoras expresadas en la membrana; los linfocitos T interaccionan vía el CD40L (CD154), localizado en su membrana plasmática, con el CD40, expresado en los linfocitos B. Esta interacción es fundamental para el cambio de isotipo, ya que favorece la activación del linfocito B para reordenar los genes de las cadenas pesadas Cγ o Cμ hacia Cε, lo que deriva en el cambio de isotipo a IgE. Dicho anticuerpo es el responsable de la reacción alérgica, y es considerado por la literatura especializada como el mayor descubrimiento en este grupo de enfermedades (rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica, alergia alimentaria y algunos tipos de urticaria). El cambio de isotipo a IgE se favorece por un microambiente con altas concentraciones de IL-4 e IL-13.

La IgE se encuentra en el sistema inmunológico en dos formas: en membrana y soluble. En la primera forma se localiza en la membrana plasmática y realiza funciones de receptor en los linfocitos B (BCR) y, mediante los receptores de la porción Fc de la IgE (FcεR), sobre los mastocitos, basófilos y eosinófilos, lo que da origen a *células sensibilizadas*. En estado soluble es responsable de la activación de los elementos celulares antes descritos. En los seres humanos, la IgE se encuentra en una concentración muy baja; su rango es < 200 ng/mL y su vida media de 2.5 días.

Es importante señalar que los linfocitos B que expresan IgE en su superficie son células de memoria y son capaces de reconocer el antígeno, en este caso el alérgeno, vía el BCR con la colaboración de otras

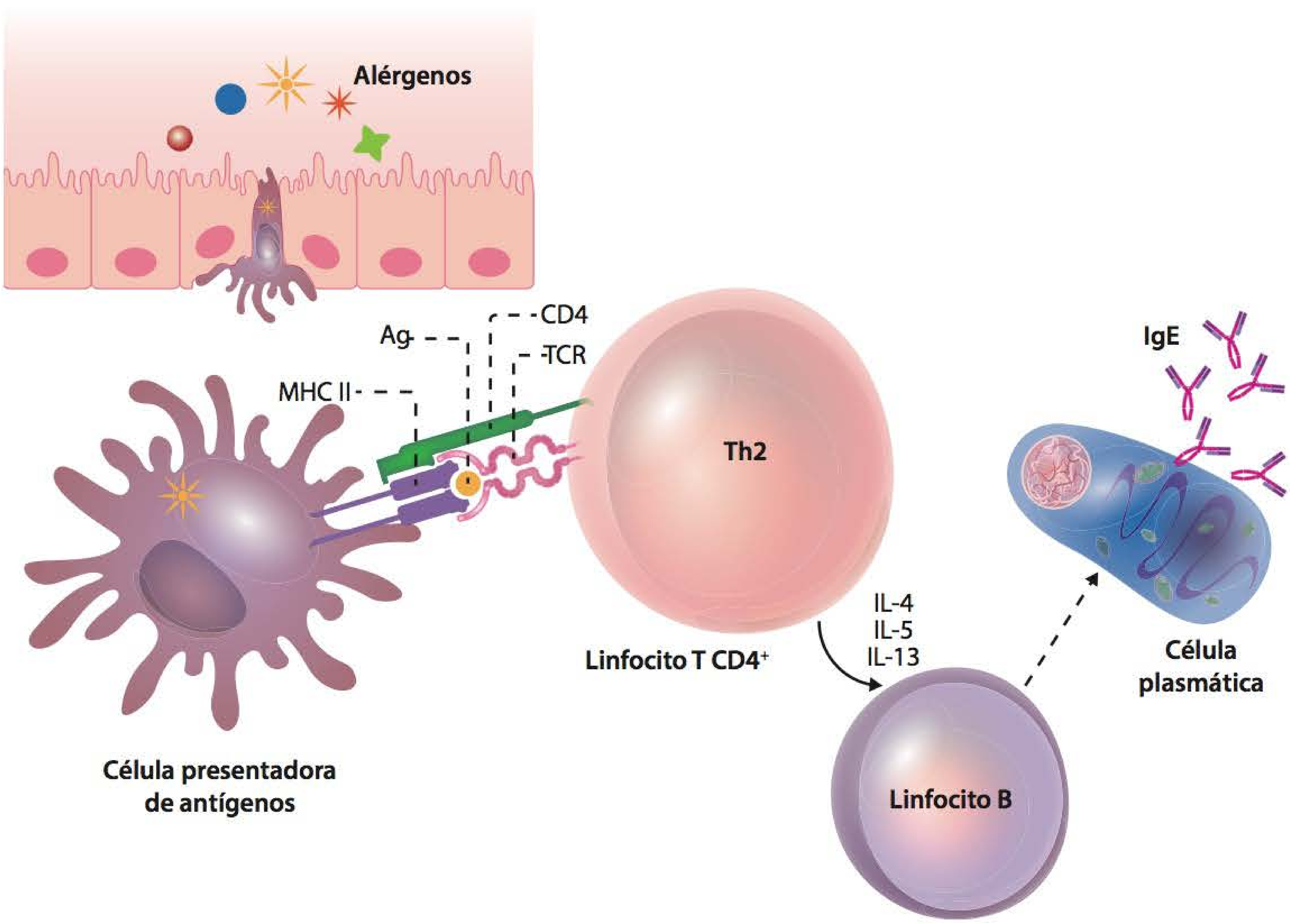


Figura 18-1. Fase de sensibilización al alérgeno
Existe gran variedad de agentes por lo regular inocuos y potencialmente alergénicos que entran en contacto con las mucosas del tracto digestivo, respiratorio o el epitelio de la piel. Las células presentadoras de antígeno reconocen y endocitan a estos agentes, los procesan vía endosomal y los presentan a los linfocitos Th2 mediante el TCR en el contexto molecular del MHC II. La producción de citocinas del perfil Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) induce la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas, las cuales sintetizan IgE específica contra el antígeno presentado.

booksmedicos.org

moléculas de señalización, como las cadenas α y β de CD79. La activación de los linfocitos B de memoria genera una rápida proliferación y la síntesis de IgE específica para el alérgeno; esto contribuye al daño inflamatorio mediado por IgE (Figura 18-2).

Fase efectora temprana

La segunda parte de la hipersensibilidad tipo I se conoce como fase de activación o efectora; es llamada así porque todos los elementos que se desarrollaron durante la etapa de sensibilización están dispuestos para la ejecución de sus mecanismos biológicos de forma directa. Cuando existe reexposición con el mismo antígeno, la síntesis de IgE se realiza con mayor rapidez; la IgE unida a su receptor específico para IgE (el FcεRI, localizado en la membrana plasmática de los mastocitos y basófilos [células sensibilizadas]) puede interaccionar de forma inmediata con el antígeno y activar las células. Asimismo, el reconocimiento por la IgE de membrana (BCR) en el linfocito B favorece la síntesis de IL-4, IL-5 e IL-13 (Figura 18-3).

El FcεRI está conformado por un complejo tetramérico constituido por una subunidad α, responsable de la unión con la región constante (Fc) de la IgE, una subunidad β y dos subunidades γ. Tanto la cadena β como las cadenas γ contienen en su porción intracelular ITAM, las cuales se fosforilan luego del entrecruzamiento de dos complejos IgE-FcεRI a través de las proteínas LYN, FYN y SYK, las cuales amplifican la señal y fosforilan LAT (del inglés *Linker for Activation of T cells*, o molécula de unión para la activación de linfocitos T), lo que favorece la formación del complejo GADS-SLP76-PLCγ (del inglés *Growth-Factor-Receptor-Bound Protein 2 Related ad Aptor Protein-SH2-Domain-Containing Leukocyte Protein of 76 kDa-PhospholipaseCγ*). El resultado de esta unión es la activación de la fosfolipasa C, la cual degrada los fosfolípidos de la membrana celular en diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP_3).

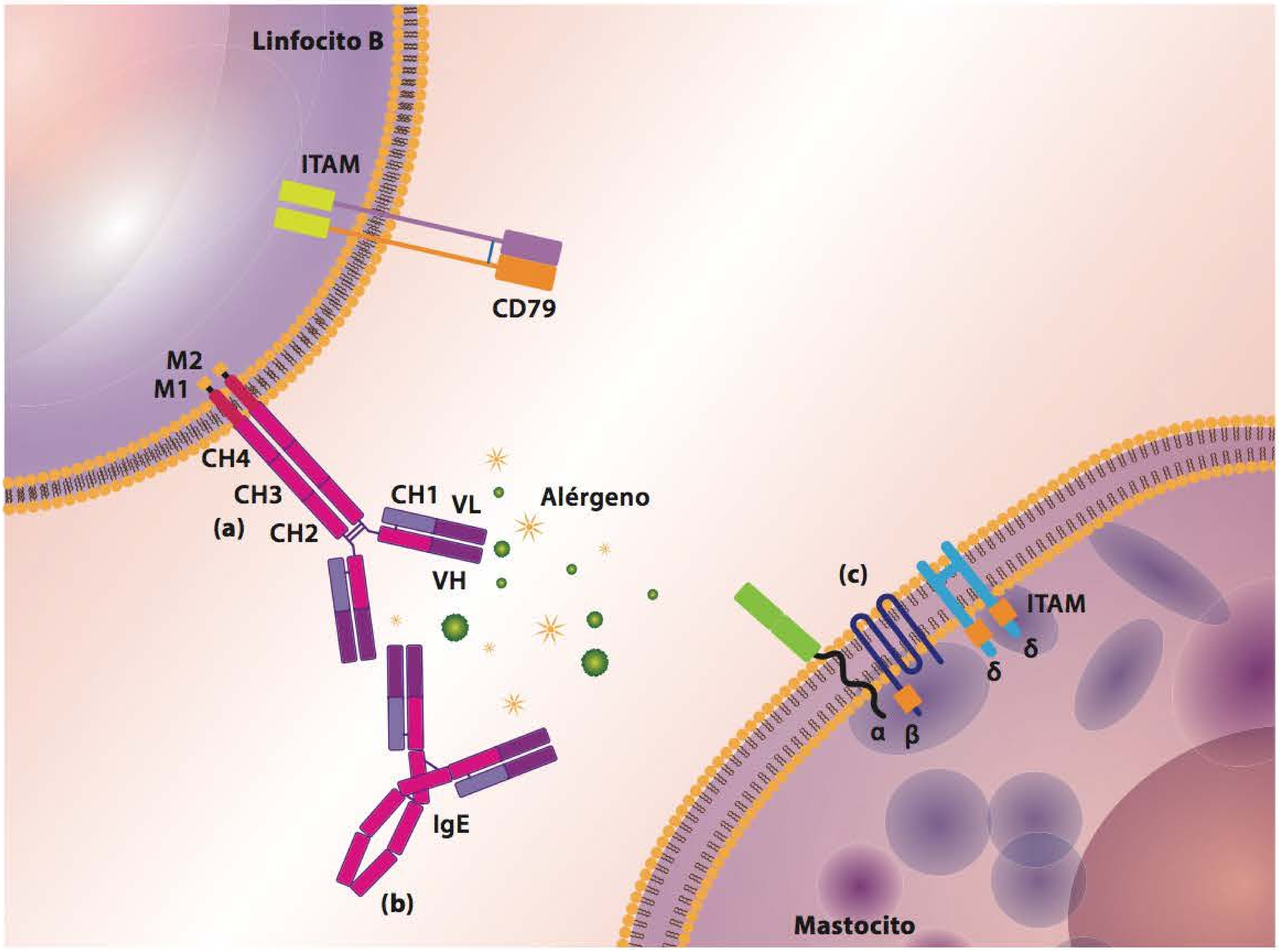


Figura 18-2. Estructura de la IgE
La IgE puede ejercer funciones de receptor en el linfocito B (a), o bien encontrarse en forma soluble (b). El receptor de alta especificidad para la IgE (FcεRI) se localiza en la superficie de las membranas de basófilos, eosinófilos y mastocitos (c), es un complejo tetramérico que contiene a los ITAM y se compone de una subunidad α, una subunidad β y dos subunidades γ.

booksmedicos.org

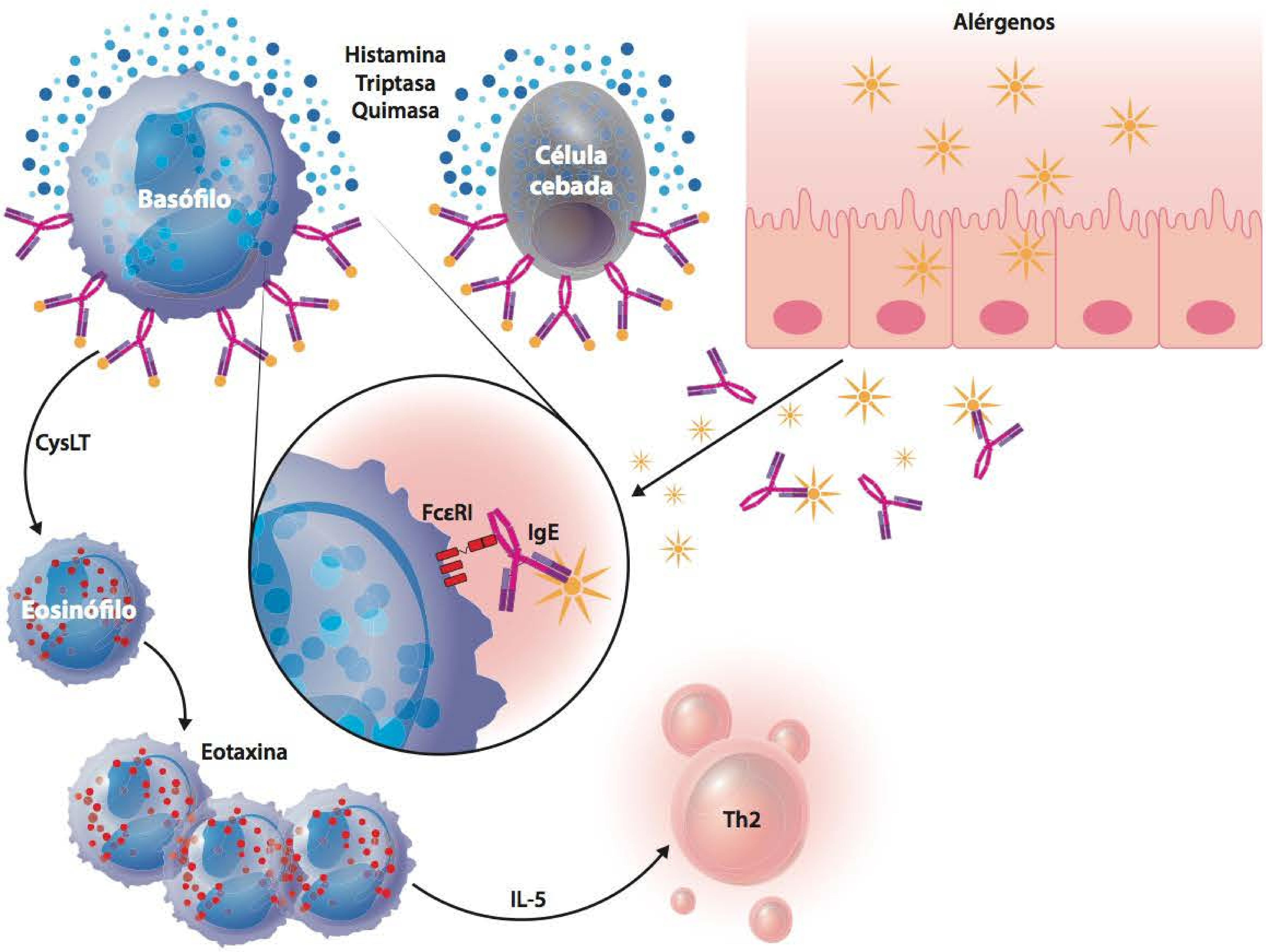


Figura 18-3. Fase efectora
La fase inicial se lleva a cabo mediante la unión del alérgeno a la IgE acoplada al receptor de alta afinidad en la membrana de las células cebadas y basófilos (células sensibilizadas). La unión induce la degranulación de las células y la liberación de mediadores preformados, especial histamina, que son los responsables de los síntomas de aparición temprana. La fase tardía se caracteriza por la acción de los eosinófilos, que inicialmente son estimulados por mediadores sintetizados *de novo* por los basófilos y las células cebadas: los cisteinil-leucotrienos (CysLT). Los eosinófilos producen sustancias quimiotácticas, sobre todo eotaxina, para aumentar la migración de estas células.

Éste induce la salida del Ca^{2+} intracelular del retículo endoplásmico. La depleción de las reservas intracelulares de Ca^{2+} estimula la apertura de los canales para este elemento, lo que permite su entrada desde el espacio extracelular hacia el citosol. Esto propicia un cambio en la polaridad de la membrana de las vesículas de mastocitos, basófilos y eosinófilos, y produce la liberación de mediadores preformados como histamina. Por otra parte, la activación a través de FcεRI puede inducir la activación de las MAPK y, por esta vía, activar la PLA_2 (fosfolipasa A_2). La PLA_2 rompe al ácido araquidónico y genera eicosanoides, que son mediadores *de novo* e incluyen las prostaglandinas (PGE2) y leucotrienos (LTB4, LTC4), entre otros mediadores lipídicos (Figura 18-4). La síntesis de FcεRI es inducida por IgE.

Existe otro tipo de receptor para la IgE con menor afinidad, denominado FcεRII o CD23, el cual se localiza en una amplia gama de células, entre éstas linfocitos B, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas foliculares y células epiteliales intestinales. El CD23 es un receptor que pertenece a la familia de las lectinas, lo cual le brinda la propiedad de identificar la IgE, además de interaccionar con algunas integrinas, por ejemplo $\alpha_M\beta_2$, $\alpha_X\beta_2$, $\alpha_V\beta_3$ y $\alpha_V\beta_5$. Se ha involucrado la expresión de CD23 en células del epitelio intestinal con el paso del antígeno del lumen a la lámina propia. La síntesis de CD23 es inducida por IL-4 e IL-13 y puede existir en forma soluble. Se sabe poco acerca de la transmisión de señales a través de este receptor; sin embargo, se cree que su forma soluble favorece una regulación negativa de la síntesis de IgE cuando el reconocimiento del Ag también está mediado por CD21.

Entre los mediadores implicados en la fase efectora se encuentra la histamina, una amina hidrofílica vasoactiva, que se encuentra contenida en los gránulos de los mastocitos basófilos y eosinófilos. La liberación

booksmedicos.org

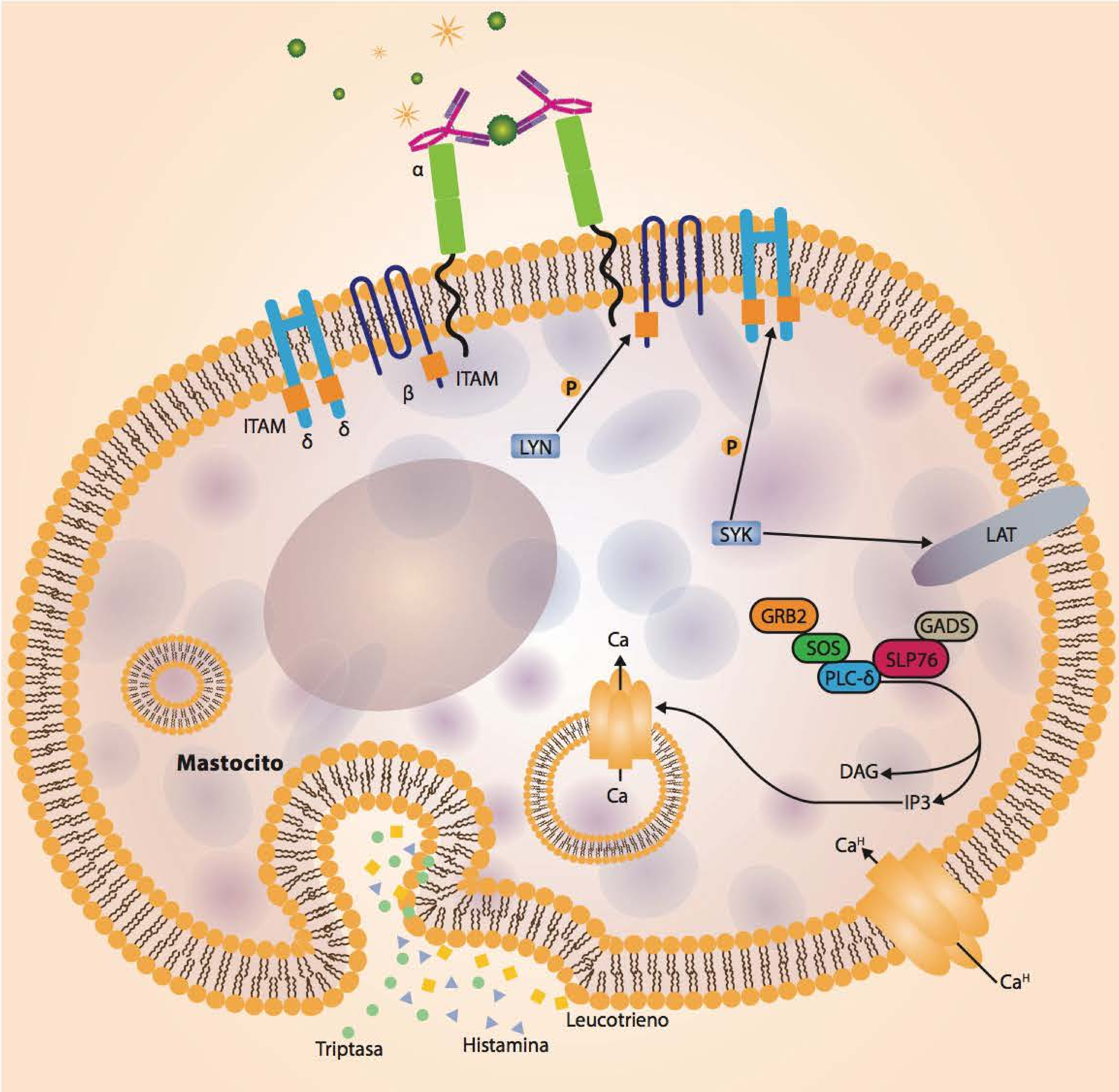


Figura 18-4. Receptor para IgE (FcεRI)
El FcεRI está conformado por un complejo tetramérico constituido por una subunidad α, responsable de la unión con la región Fc de la IgE, una subunidad β y dos subunidades γ; las dos primeras contienen las regiones donde se localizan los ITAM. El entrecruzamiento de los FcεRI induce la activación celular y propicia un cambio en la polaridad de la membrana de las vesículas de mastocitos, basófilos y eosinófilos, lo que induce la liberación de mediadores preformados, como la histamina, y de otras moléculas sintetizadas *de novo*.

de histamina depende directamente del entrecruzamiento de FcεRI y FcεRII inducido por la IgE al reconocer el Ag; los efectos de la histamina dependen de sus receptores (H1, H2, H3 y H4) los que están acoplados a proteína G. El receptor H1 es el más relacionado con las manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad tipo I; se encuentra ampliamente distribuido en la mucosa de la vía aérea, el sistema nervioso, el músculo liso intestinal y el vascular. La histamina activa las terminaciones nerviosas sensoriales para inducir una inflamación local que, junto con la sustancia P, produce una inflamación neurogénica caracterizada por vasodilatación, extravasación del plasma hacia el espacio extracelular, incremento en la adhesión de leucocitos y plaquetas e inducción de la degranulación de mastocitos adyacentes al sitio de activación.

Otros mediadores son la heparina liberada por los mastocitos, que activa el factor XII del sistema de coagulación cuando se encuentra en el plasma y favorece la formación de bradicinina, lo que activa el sistema kalicreína-kinina. La bradicinina es un potente vasodilatador local que actúa de forma paracrina y ejerce su función posterior a la interacción con su receptor (receptor de bradicinina B2), que se

booksmedicos.org

encuentra acoplado a proteínas G y se expresa en células endoteliales. La 5-hidroxitriptamina, comúnmente llamada serotonina, es un neurotransmisor con potentes efectos sobre el estado de ánimo y la cognición; esta proteína es sintetizada en su mayoría por mastocitos, plaquetas y células neuroendocrinas intestinales; es capaz de inducir la hipertrofia y contracción del músculo liso vascular. Por su parte, la betatriptasa es una proteasa concentrada en los gránulos de los mastocitos y basófilos; es capaz de activar la vía del complemento, la coagulación y la kalicreína-kinina al inducir extravasación del líquido hacia el espacio intersticial, lo que produce angioedema e hipotensión.

Algunos mediadores involucrados en esta respuesta inflamatoria son los leucotrienos (LT). Estas proteínas derivadas del metabolismo del ácido araquidónico deben su nombre a que su descubrimiento se llevó a cabo en los leucocitos; su estructura química está conformada por tres enlaces dobles conjugados. En este proceso, el ácido araquidónico se convierte en ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico y leucotrieno A4 por acción de la enzima 5-lipooxigenasa; luego es hidrolizado por la enzima LTA4 hidrolasa (LTA4H) y forma LTB4 que, al ser conjugado por el leucotrieno C4 sintasa dependiente de Ca^{2+} (LTC4S), forma LTC4. El LTC4 puede entonces ser degradado por enzimas citoplasmáticas, lo que modifica su conformación, y se transforma en LTD4 y LTE4. Las acciones biológicas de los leucotrienos sólo se ejercen si están acoplados a los receptores cystenil-leucotrieno tipos 1 y 2 (CYSLTR1 y CYSLTR2). Los receptores de leucotrienos están acoplados a proteínas G y cuando se activan inducen broncoconstricción, permeabilidad vascular, aumento en la secreción de moco, reclutamiento de eosinófilos e hipertrofia de músculo liso, además de deposición de colágeno en la pared bronquial. Otros mediadores *de novo* son las citocinas TNF-α y β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-1β e IL-13, que favorecen el estado inflamatorio y la respuesta tipo Th2.

Fase efectora tardía

La fase efectora tardía se desarrolla de seis a nueve horas después de la exposición con el alérgeno; se caracteriza por el reclutamiento de células inflamatorias como eosinófilos, basófilos y linfocitos T a consecuencia de la liberación de mediadores preformados (histamina, triptasa) y mediadores *de novo* (leucotrienos, citocinas proinflamatorias y quimiocinas), lo que da como resultado el incremento de la intensidad de los síntomas clínicos en las enfermedades alérgicas, entre éstos la congestión nasal en la rinitis alérgica.

En las mucosas, el reclutamiento de las células inflamatorias en el sitio de reexposición antigénica genera una acumulación característica de eosinófilos en la lámina propia. Para que esto suceda, los mediadores liberados por los mastocitos actúan sobre las células endoteliales y en las vénulas poscapilares para promover la expresión de la molécula de adhesión vascular celular (VCAM) y E-selectina; ambas moléculas facilitan la adhesión de los leucocitos circulantes a las células endoteliales. Aunque los leucotrienos son capaces de iniciar el reclutamiento, no son los únicos participantes en este proceso, llamado quimioatracción. La movilización celular de eosinófilos incluye interacciones complejas coordinadas por una amplia gama de mediadores bioactivos denominados quimiocinas; ejemplo de éstas son CCL11 (eotaxina) y CCL5 (RANTES), mientras que IL-5 sintetizada por los linfocitos Th2 promueve la infiltración de la mucosa por los eosinófilos, neutrófilos, basófilos, linfocitos T y macrófagos. IL-5 actúa en conjunción con IL-3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GMC-SF) en la diferenciación de estos elementos celulares en la médula ósea (Figura 18-5).

Las células inflamatorias que se activan durante esta fase liberan sus mediadores, lo que promueve el edema y el daño tisular local, y perpetúa el proceso inflamatorio en forma general. En este momento los mediadores eosinofílicos, como la proteína básica principal (MBP), la proteína catiónica eosinofílica y los propios leucotrienos, causan la mayor parte del daño epitelial (véase la Figura 18-3).

Células que participan en la hipersensibilidad tipo I

Basófilos

Los basófilos tienen un papel relevante en la patogénesis de los procesos alérgicos mediados por la hipersensibilidad tipo I; en algunos casos, la evaluación de su actividad *in vitro* se realiza con la prueba BAT (por sus siglas en inglés *Basophil Activation Test*). Esta prueba es de suma importancia para el diagnóstico de la alergia a medicamentos o alimentos. El incremento en el número de basófilos se relaciona en forma indirecta con la biota residente en las mucosas y de modo directo con los niveles de IgE; su vida media en la sangre periférica es de cerca de dos días, de ahí la importancia del recambio continuo celular

booksmedicos.org

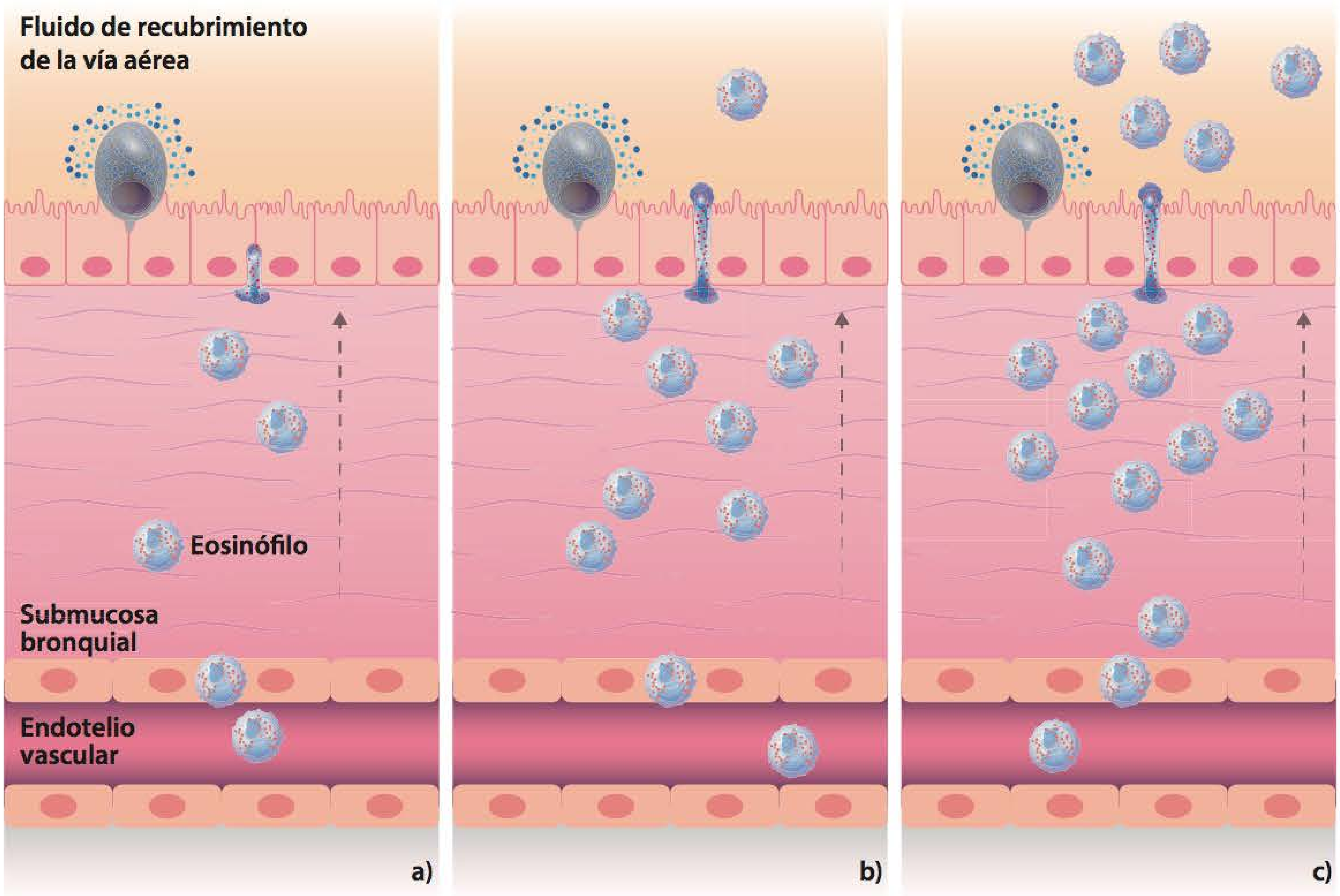


Figura 18-5. Fase efectora tardía
Reclutamiento eosinofílico en la vía aérea de pacientes asmáticos: a) basal, b) a las seis horas y c) 24 horas después de la exposición al alérgeno. Los eosinófilos migran hacia la submucosa bronquial 6 horas después de realizar la exposición controlada al alérgeno (reto); transcurridas las 24 horas migran hacia el fluido del recubrimiento de la vía aérea.

que involucra otros factores estimulantes como la IL-3 y la TSLP (linfopoyetina estromal tímica). Esta última da lugar a un tipo de basófilos que puede ser activado por una vía independiente a la IL-13/IgE y participar en procesos patológicos en los que la terapia antialérgica convencional no tiene un efecto evidente. El mecanismo de activación más estudiado en los basófilos involucra al FcεRI, y su resultado final es la liberación de mediadores preformados y *de novo*.

Eosinófilos

Al igual que la mayoría de las células que participan en los procesos alérgicos, los eosinófilos derivan de un progenitor mieloide pluripotencial. Estas células mieloides expresan en su superficie el marcador $CD34^{+}IL\text{-}5R\alpha^{+}$, así como el factor de transcripción GATA. La producción de eosinófilos por la médula ósea es mayor en presencia de IL-3, GM-CSF e IL-5; esta última es la más importante y específica para este objetivo. En cuanto a su maduración es necesaria la expresión concomitante de C/EBPα, PU.1 y, en menor grado, de GATA1. Los eosinófilos pueden ser diferenciados macroscópicamente por tener un núcleo bilobulado y abundantes gránulos en su citoplasma, además de la variedad de marcadores de superficie celular que poseen, como CD4 en baja densidad, CD16, CD28, IL-5Rα (CD125), Siglec-8, EMR1 y FcεRIα. Los marcadores de superficie celular que participan en el reclutamiento y la activación de los eosinófilos son CRTH2 (CD193), receptor de C3a, CysLT1, receptor del factor activador de plaquetas y receptor tipo 2 de prostaglandina D2; también presentan receptores inhibidores que regulan la activación y la sobrevida de estas células y que están ampliamente estudiados, como Siglec-8 y CD300a.

Los eosinófilos producen una amplia gama de mediadores que pueden producir diversos mecanismos biológicos; entre estos mediadores se encuentran: leucotrienos C4, factor activador de plaquetas y eotaxinas, lo mismo que las cuatro proteínas catiónicas contenidas en sus gránulos: proteína básica mayor (MBP), proteína catiónica eosinófila (ECP), neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y peroxidasa eosinófila. Éstas causan daño significativo a los

booksmedicos.org

tejidos cuando se secretan. Los eosinófilos también pueden secretar múltiples citocinas, entre las que destacan IL-4 e IL-13 (tipo Th2), IFN-γ (tipo Th1) y TGF-β.

Mastocitos

Los mastocitos o células cebadas son células que participan en la regulación de procesos inflamatorios alérgicos, remodelación de tejidos y de defensa del huésped. Tienen una distribución tisular generalizada y se localizan sobre todo en la interfaz entre el huésped y el ambiente, en los lugares de potencial contacto con patógenos, como la piel, la mucosa respiratoria y digestiva, exactamente en el tejido conectivo de estos órganos, además de que está circundando los vasos sanguíneos. Su ontogenia es similar a la del basófilo; su incremento en número, así como su estimulación, sobrevida y maduración, depende de la IL-13. Las respuestas de las células cebadas se rigen por su amplia gama de receptores de la superficie celular que regulan la liberación selectiva de mediadores. Tras su activación, por medio del (FcεRIα) y otros mecanismos, como receptores para quimiocina 2 (CCR2), los mastocitos liberan mediadores preformados de sus gránulos (por lo general en un lapso de pocos minutos después de la activación) y una amplia gama de factores de crecimiento (triptasa, quimasa, citocinas y quimiocinas) durante un periodo más largo, aunque también pueden ser activados por otros estímulos, que incluyen citocinas y TLR, para liberar en forma selectiva citocinas y quimiocinas en ausencia de degranulación.

Hipersensibilidad tipo I y su implicación clínica

El sistema inmunológico usa mecanismos para proteger al huésped contra patógenos potencialmente peligrosos; con tal fin mantiene un estado de tolerancia a los antígenos exógenos inocuos y a los autoantígenos. La desregulación de estos mecanismos conlleva la pérdida de la tolerancia y, en consecuencia, el desarrollo de entidades patológicas como cáncer, autoinmunidad y alergia.

Tolerancia y alergia

La tolerancia central es el principal mecanismo para establecer el repertorio de los linfocitos T mediante los mecanismos de selección positiva y negativa; sin embargo, el mecanismo de deleción tímica de los linfocitos T autorreactivos es incompleto. Para ello, el sistema inmunológico ha desarrollado mecanismos de tolerancia periférica que ocurren en los órganos linfoides, lo que provee la seguridad necesaria para prevenir respuestas inmunológicas aberrantes.

La tolerancia periférica está regulada por mecanismos intrínsecos y extrínsecos de las células. Los mecanismos intrínsecos incluyen la anergia de los linfocitos T, el sesgo de fenotipo y la apoptosis, mientras que los mecanismos extrínsecos incluyen la acción de los linfocitos Treg y las citocinas supresoras, en especial IL-10 y TGF-β y las APC. El desbalance de las respuestas a las citocinas tipos Th1 y Th2 no es la única causa de alergia, ya que la tolerancia celular a los antígenos ambientales, por lo regular inocuos, es crucial para montar las respuestas inmunológicas adecuadas y evitar la alergia (Figura 18-6).

Citocinas reguladoras

La IL-10 es la principal citocina reguladora implicada en la modulación fisiológica de la respuesta inmunológica y la tolerancia de los linfocitos T. Muchas líneas de evidencia indican que el estado de tolerancia de los linfocitos T alérgeno específicos está asociado con la presencia de esta citocina. El origen celular de la IL-10 fue demostrado en poblaciones de linfocitos T específicos y en linfocitos T activados $CD4^+CD25^+$, así como en monocitos y linfocitos B. Se ha propuesto que los linfocitos T $CD4^+$ alérgeno específicos productores de IFN-γ, IL-4 e IL-10 se asemejan a los linfocitos Th1, Th2 y Tr1, respectivamente. Los individuos sanos y los alérgicos exhiben los tres subtipos, pero en diferentes proporciones. En individuos sanos los linfocitos Tr1-*like* representan el subtipo dominante para alérgenos ambientales comunes, mientras que una mayor cantidad de linfocitos T alérgeno específicos secretores de IL-4 (Th2-*like*) se encuentra en individuos alérgicos. La IL-10 no sólo induce tolerancia en los linfocitos T, también es un potente supresor de la IgE total y la IgE alérgeno específica, a la vez que de forma simultánea incrementa la producción de IgG4.

El TGF-β es producido durante la estimulación antigénica de los linfocitos T y regula en forma negativa la respuesta de estas mismas células, lo que le confiere una función autocrina regulatoria; asimismo, desempeña un papel significativo para inhibir la proliferación de células alérgeno específicas y en la inducción de tolerancia. Además, la producción de IgA es inducida por esta citocina, lo que regula la tolerancia inmunológica en mucosas.

booksmedicos.org

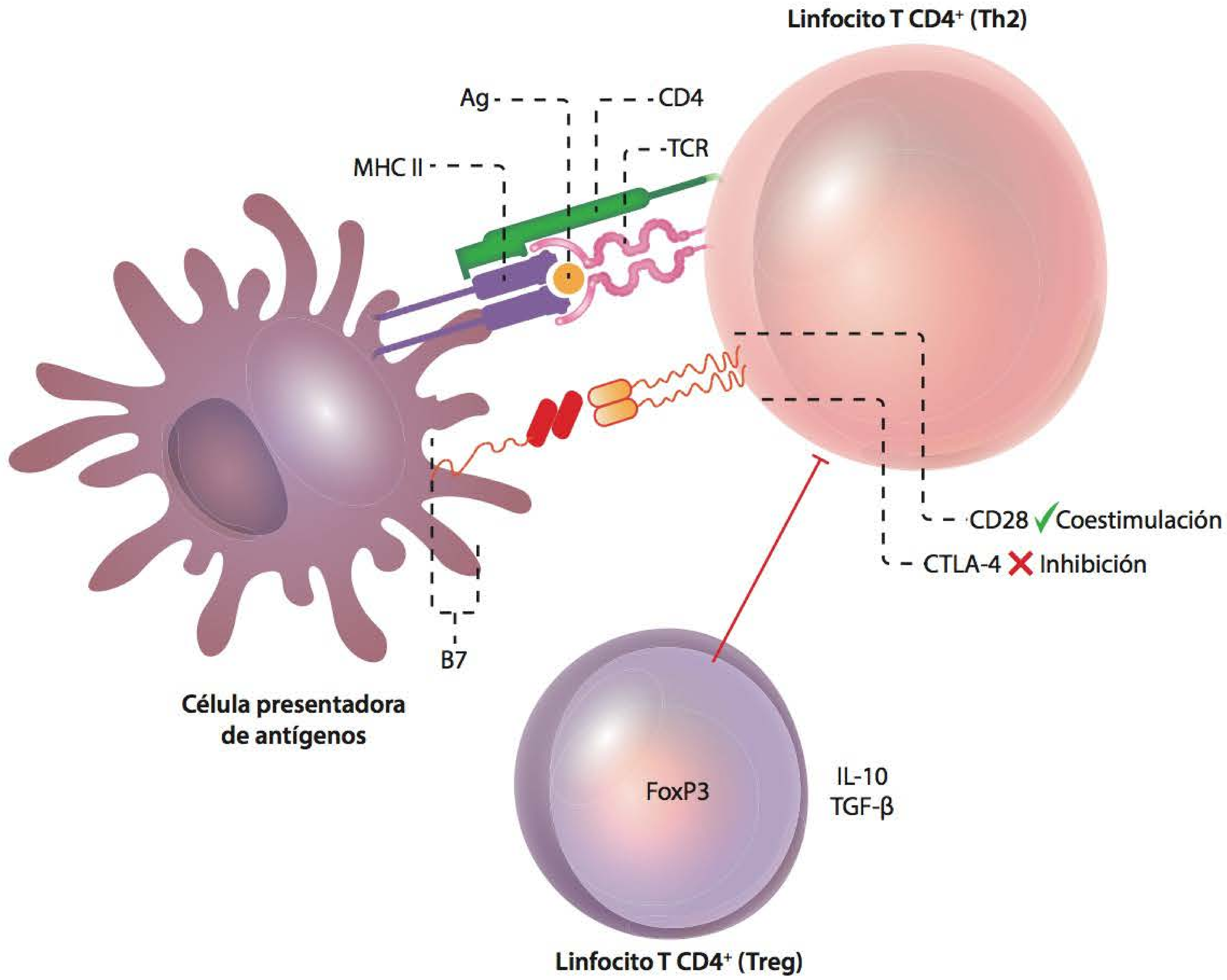


Figura 18-6. Mecanismos de tolerancia
Los mecanismos de tolerancia están mediados principalmente por la acción de citocinas, como el TGF-β e IL-10, que son producidas por los linfocitos Treg y otras estirpes celulares. También participan mecanismos de inhibición de la activación celular que sustituyen la coestimulación durante la presentación del antígeno. La unión de B-7 con CD28 genera coestimulación, lo que permite la activación de los linfocitos T; en cambio, la unión de B-7 con moléculas inhibitorias, como CTLA-4, impide la activación celular a pesar de que se llevó a cabo la presentación del antígeno.

Linfocitos Treg naturales e inducidos

Los linfocitos Treg $CD25^+$ se requieren para mantener la tolerancia. Se identificaron por primera vez en ratones y más tarde en humanos; el factor de transcripción necesario para su función y generación es Foxp3. Los linfocitos Treg naturales (nTreg) se desarrollan en el timo y pueden expandirse en la periferia ante la exposición al antígeno. Los linfocitos Treg inducidos (iTreg) se generan por la exposición al antígeno y bajo la influencia del TGF-β. Ambos tipos pueden inhibir la hipersensibilidad de la vía aérea inducida por al alérgeno mediante mecanismos dependientes de IL-10 o por la inhibición de la presentación antigénica por las células dendríticas. El número de linfocitos Treg $CD25^+$ que inhiben la respuesta patológica inducida por un alérgeno puede aumentar durante la infección gastrointestinal por nemátodos, lo que sugiere que éste pudiera ser un mecanismo infeccioso inhibitorio del desarrollo de la alergia. Lo que está bien documentado hasta el momento en estudios observacionales a largo plazo es que la incidencia de las infecciones es inversamente proporcional al desarrollo de alergia y asma, lo que puede estar mediado por la generación y/o expansión de los linfocitos Treg durante los procesos infecciosos. Sin embargo, se requiere más investigación al respecto para corroborar estas asociaciones.

Hipótesis de la higiene

De acuerdo con la progresión de las enfermedades y el incremento de su incidencia durante la infancia temprana, se propuso la hipótesis de la higiene, descrita por primera vez en 1989 por Strachan. Basado

booksmedicos.org

en estudios epidemiológicos, Strachan sugirió que los cambios en la higiene personal, las mejoras en las comodidades del hogar y la disminución del tamaño de las familias fueron acompañados por un incremento en la prevalencia de enfermedades atópicas, en especial después de la Revolución Industrial. Strachan afirma que las infecciones en edades tempranas podrían ser benéficas y generar protección contra enfermedades infecciosas en un futuro de la vida. Desde entonces, múltiples estudios epidemiológicos han establecido una clara relación entre la adopción de estilos de vida occidentales y el incremento de enfermedades alérgicas.

El desarrollo de las entidades alérgicas no está del todo claro; para que se establezcan se necesitan condiciones genéticas inherentes a los individuos (como en la atopia) y un medio ambiente con amplia diversidad de alérgenos. Esta interacción es dependiente del tiempo y se conoce como fase de sensibilización, la cual consiste en exposiciones recurrentes entre el sistema inmunológico y los antígenos, en el momento en que comienzan la liberación de los mediadores preformados en la hipersensibilidad tipo I y se efectúan sus efectos biológicos. Durante la fase efectora se inicia el desarrollo de los síntomas alérgicos que dependerán del sistema u órgano afectado (p. ej., la presencia de rinorrea, constipación nasal y prurito nasal en el caso de la rinitis alérgica). Los síntomas clínicos persistirán mientras no se administren medidas terapéuticas que tengan como primer objetivo disminuir su intensidad, en especial aquellas relacionadas con la restitución del estado de tolerancia inmunológica, como la inmunoterapia alérgica específica (Figura 18-7).

LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Desde el año 2003, la Organización Mundial de Alergia estableció su posición acerca de la nomenclatura clínica sobre los términos hipersensibilidad, atopia y alergia. Se considera como alergia una reacción de hipersensibilidad provocada por mecanismos inmunológicos, mientras que la atopia es la tendencia genética a sintetizar IgE en respuesta a exposiciones ordinarias a alérgenos.

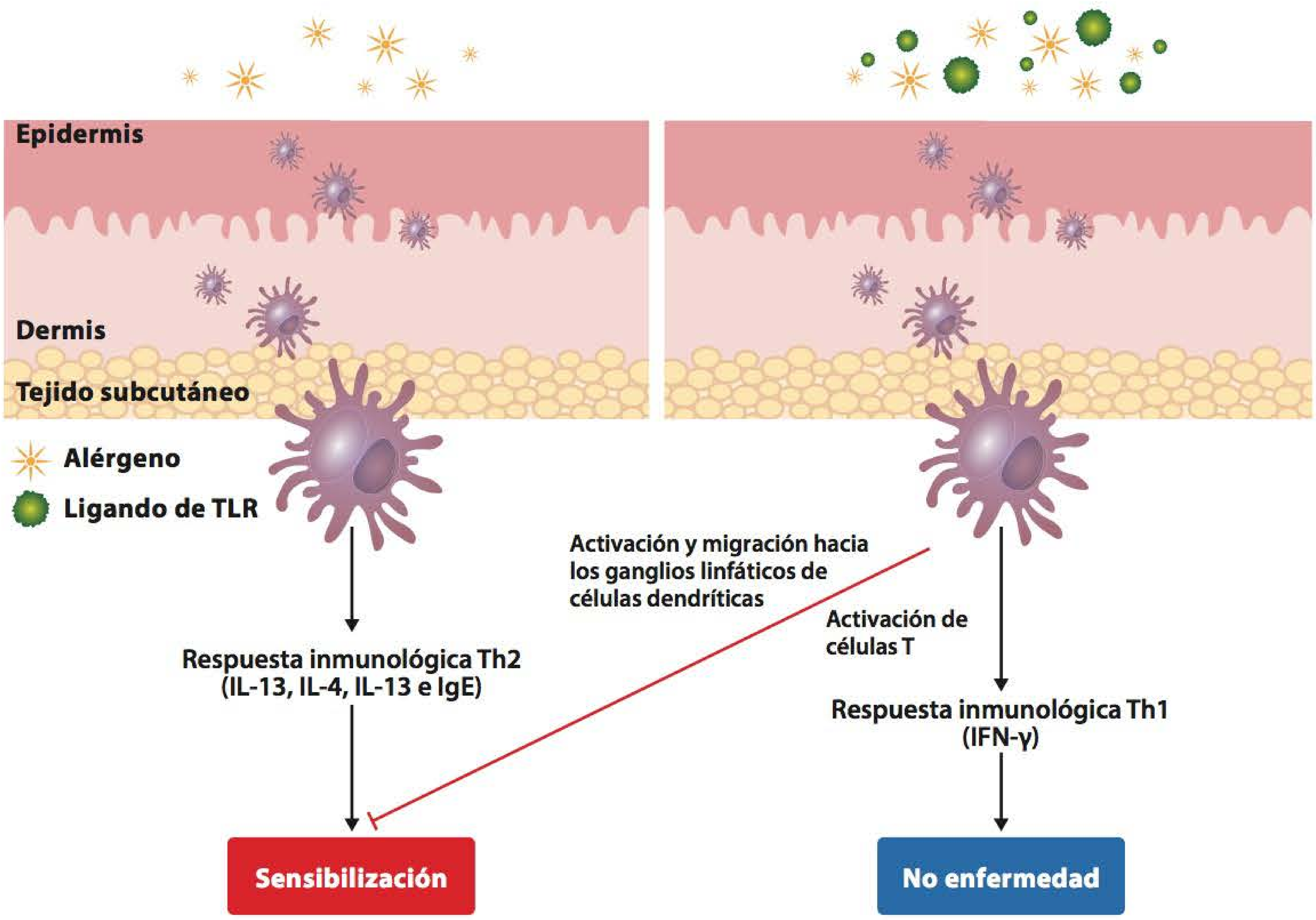


Figura 18-7. Hipótesis de la higiene
Se fundamenta en la estimulación de los TLR por medio de ligandos específicos, los cuales mantienen una respuesta inmunológica Th1. La ausencia del estímulo de los TLR favorece la respuesta Th2.

booksmedicos.org

Marcha atópica

Según se acaba de mencionar, la atopia es el término empleado para definir la predisposición personal y/o familiar de producir anticuerpos IgE y sensibilización en respuesta a agentes ambientales.

El concepto de *marcha atópica* fue desarrollado para describir la progresión de los desórdenes atópicos, desde la dermatitis atópica o eccema en lactantes hasta la rinitis alérgica y el asma en niños. Estimar el riesgo para presentar todas las enfermedades atópicas es complejo y el patrón temporal descrito en la marcha atópica puede no ser una simple progresión, sino el resultado de una fuerte influencia de factores genéticos y ambientales que pudieran explicar el enlace entre el eccema y la aparición tardía de las afecciones respiratorias atópicas. Este concepto tiene sustento tanto en estudios transversales como longitudinales, y se confirma con la revisión de los reportes de prevalencia de cada una de las diferentes enfermedades atópicas a lo largo de la vida, así como en modelos experimentales en ratones.

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad inicial de la marcha atópica; el desarrollo de otros padecimientos mediados por IgE no sólo incluyen trastornos respiratorios (rinitis o asma), ya que también existe asociación epidemiológica con la alergia alimentaria. Algunas de estas enfermedades pueden persistir por años, mientras que otras remiten de forma espontánea con el incremento de la edad (véase Recuadro 18-1).

La DA es una enfermedad muy frecuente, su prevalencia varía de 7 a 30% en los niños y de 2 a 10% en adultos. En las últimas décadas se ha reportado un incremento en esta condición al doble o triple de lo que refieren los indicadores en los países desarrollados. Cerca de 80% de los pacientes con dermatitis atópica tienen un incremento de los niveles de IgE sérica total.

Las enfermedades atópicas tienen diferentes picos de incidencia con respecto a la edad durante la infancia. La DA y la alergia alimentaria tienen mayor incidencia en los primeros dos años de vida; la sensibilización a aeroalérgenos es rara a esta edad. En la infancia tardía, la prevalencia de estas dos enfermedades y la sensibilización a alérgenos de los alimentos disminuye, mientras que la prevalencia de asma, rinitis alérgica y sensibilización a aeroalérgenos aumenta.

Diversos estudios que evaluaron la asociación entre eccema y alergia respiratoria demuestran que a la edad de 5 años, 50% de los niños con DA habrá desarrollado enfermedades alérgicas respiratorias, además de que la intensidad y el control adecuado de la dermatitis atópica son factores predecibles para el desarrollo de asma.

Se ha demostrado que 75% de los pacientes con DA desarrolla rinitis alérgica, mientras que cerca de 50% desarrolla asma. La fisiopatología de los tres padecimientos involucra las citocinas del perfil Th2, que incluyen IL-4, IL-5 e IL-13. Las investigaciones se enfocan en el papel de la DA como el precursor de la aparición futura de los otros padecimientos mediados por IgE.

Se sugiere que el daño de la barrera epidérmica que predispone al eccema es el evento inicial para la marcha atópica. Los estudios con biopsias demuestran que la barrera de la piel presenta daños tanto en las áreas de lesión eccematosa como en la piel clínicamente no afectada. La ruptura de la barrera epidérmica se asocia con un incremento del estrato córneo y de enzimas quimiotrípticas y proteasas que genera una ruptura prematura de los desmosomas. Los irritantes ambientales y otros factores (como el uso de jabones, detergentes y esteroides tópicos) pueden incrementar los niveles de enzimas quimiotrípticas en el estrato córneo. Las proteasas exógenas de los ácaros y el *Staphylococcus aureus* también pueden contribuir en la disfunción y el daño de esta barrera. Las mutaciones en el gen de la filagrina se han considerado como el principal defecto genético en la disrupción de la barrera epidérmica; los polimorfismos de este gen son el principal factor de riesgo para la dermatitis atópica. La pérdida de la función por las mutaciones R501X y 2282 del 4 en el gen de la filagrina también se asocian con el eccema y la ictiosis vulgar. La filagrina tiene la función de incorporar los filamentos de queratina en la piel; por lo tanto, los niveles reducidos o ausentes de esta proteína tienen como consecuencias deficiencias en la queratinización y la hidratación, y una pobre formación de la piel. La barrera epidérmica no está seriamente comprometida en el epitelio nasal o el bronquial, como ocurre en la piel. La filagrina se encuentra expresada en el epitelio nasal cornificado, no así en el transicional o el respiratorio; y aunque las mutaciones de este gen no han demostrado efectos directos en las vías respiratorias superior e inferior, éstas se han asociado con un incremento en el riesgo para el desarrollo de rinitis alérgica y asma en la presencia de dermatitis atópica.

Rinitis alérgica y asma

La rinitis alérgica (RA) y el asma son consideradas las principales entidades alérgicas. La Organización Mundial de la Salud estima que, en el mundo, 400 millones de personas padecen RA y 300 millones asma.

booksmedicos.org

Recuadro 18-1. Alergia alimentaria

La alergia alimentaria (AA) se define como una reacción inmunológica hacia los alimentos que, por lo general, depende de mecanismos mediados por la IgE. Sin embargo, hay otros tipos de reacciones con mecanismos independientes a esta respuesta que son mediados por las hipersensibilidades tipos III y IV; estas entidades se denominan hipersensibilidades alimentarias no alérgicas.

La alergia alimentaria tradicionalmente se ha enfocado al estudio de cuatro grupos de alimentos: leche, huevo, cacahuate y mariscos. Es una entidad de difícil diagnóstico que suele ser subdiagnosticada por los médicos de primer contacto; su prevalencia difiere del alimento del que se trate, así como de la edad de presentación, y tiende a disminuir con la progresión de la edad. En estudios epidemiológicos realizados en la población de Estados Unidos se demostró que la prevalencia promedio varía según la edad, y que fluctúa de 4.7% durante los dos primeros años de vida hasta 1.2% a los cinco años, y 1.8% en adultos.

La fisiopatología de la enfermedad comparte el mecanismo dependiente de la IgE que interviene en la rinitis alérgica, el asma alérgica y la anafilaxia, pero quizás el evento más trascendente para su desarrollo es la pérdida de la tolerancia inmunológica en las mucosas, la cual se define como la supresión antígeno específica de la respuesta inmunológica celular o humoral. Los mecanismos que forman parte de la tolerancia inmunológica poseen un papel importante, y la pérdida o carencia de cada uno de éstos puede significar el desarrollo de alergia alimentaria.

La principal función del aparato gastrointestinal es la absorción adecuada de elementos nutrimentales; entre otras de sus funciones es un componente esencial del sistema neuroendocrino y es considerado el órgano inmunológico más extenso. A partir del nacimiento, en todo momento el epitelio intestinal está expuesto a gran cantidad de antígenos, desde proteínas nutrimentales hasta toxinas bacterianas.

La mucosa intestinal posee tres cualidades fundamentales. La primera es su integridad; no está completamente desarrollada al nacimiento y alcanza su madurez alrededor de los 18 meses de vida. La importancia de este mecanismo de inmunidad innata radica en que entre cada una de las células hay espacios intercelulares, y la carencia de proteínas relacionadas con las uniones intercelulares, como las ocludinas y claudinas, hace factible la fácil penetración hacia la submucosa de los antígenos y las toxinas. La segunda cualidad es que el epitelio intestinal puede actuar a modo de célula presentadora de antígeno no profesional, con la particularidad de que no expresa moléculas coestimuladoras, lo que contribuye a favorecer el estado de anergia. La tercera cualidad es la síntesis de linfopoyetina tímica estromal, una proteína tipo interleucina 17 que activa la expresión de OX40; esta molécula coestimulatoria tiene un papel en la sobrevida y establece una homeostasis favorable para el desarrollo de las células efectoras de memoria.

La IgA es otro componente de la inmunidad de las mucosas; su función es neutralizar los complejos inmunes o los antígenos, lo que evita su absorción y la progresión de la respuesta inmunológica. La disminución en la síntesis de IgA puede favorecer la ruptura de la tolerancia inmunológica. La producción de IgA está a cargo de las células plasmáticas que se encuentran en las placas de Peyer y su síntesis está regulada en forma directa por la presencia de las bacterias comensales que componen la microbiota intestinal.

Las células dendríticas son, en gran medida, las responsables de la tolerancia inmunológica a los alimentos. La migración hacia el epitelio intestinal de la estirpe tolerogénica depende de la presencia de un microambiente provisto de quimiocinas que son ligandos de CCR7. Ciertos elementos, entre otros el análogo de la vitamina A (ácido retinoico), la expresión de CD103 y la presencia de altas cantidades de TGF-β, favorecen la maduración y el predominio de las células dendríticas tolerogénicas en el epitelio intestinal. Otras características de estas células es su capacidad de inducir la expresión de $Foxp3^+$ en los linfocitos Treg mediante la secreción del interferón tipo I e IL-10.

Hay varias teorías acerca de la tolerancia inmunológica en la mucosa intestinal; una de éstas menciona que la reexposición frecuente y la dosis baja de antígenos alimentarios son necesarias para su inducción. Otra parte fundamental para la inducción de tolerancia radica en la generación de linfocitos Treg que, al igual que las células dendríticas, necesitan un microambiente en altas concentraciones de TGF-β e IL-10 y cuya función es bloquear la respuesta de los linfocitos Th1 y Th2.

Además de los mecanismos inmunológicos antes descritos, cabe destacar un evento de suma importancia en el desarrollo de AA: el fenómeno de sensibilización para los diferentes determinantes alergénicos de los alimentos, denominados panalérgenos. Los panalérgenos son proteínas que comparten secuencias

(Continúa)

booksmedicos.org

Recuadro 18-1. Alergia alimentaria (Continuación)

altamente conservadas entre las diversas especies del reino vegetal y son responsables de reacciones cruzadas entre pólenes y frutos. Hasta el momento se han identificado 28 grupos de estas proteínas que tienen reactividad cruzada entre pólenes y alimentos; por ejemplo, proteínas relacionadas con patógenos, enzimas, proteínas de transporte y proteínas estructurales. Esta propiedad implica que un individuo se puede sensibilizar a un alimento por vía nasal (aérea) y manifestar síntomas orales y digestivos sin haber consumido una fruta, verdura o cereal.

El estudio de panalérgenos se ha enfocado en tres grupos de proteínas: profilinas, proteínas fijadoras de Ca^{2+} (pocalcinas) y proteínas no específicas transportadoras de lípidos (nLTP). La diferencia entre éstas radica en que las dos primeras son sensibles a la degradación por calor, no así las nLTP, lo que explica que haya alimentos que a pesar de ser cocinados (degradados proteínicamente por calor) conservan propiedades alergénicas capaces de sensibilizar a un individuo. Por otra parte, los vegetales o frutos que se consumen *crudos* son responsables de numerosos síndromes alérgicos alimentarios, entre otros el síndrome de alergia oral, el síndrome polen-frutas y la alergia al látex.

El cuadro clínico de las AA es bastante amplio y se puede manifestar en forma de una exacerbación de la sintomatología de otras entidades alérgicas con las que puede coexistir, como rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica; sin embargo, la manifestación más grave de esta entidad es la anafilaxia. La mitad de los eventos de anafilaxia que se atienden en un servicio de urgencias son secundarios a la ingesta de alimentos.

El *gold standard* para el diagnóstico de las AA es un reto doble ciego placebo controlado (RDCPC), que consiste en la administración gradual de proteína del alimento por investigar e inducir en el sujeto manifestaciones alérgicas como eritema, ronchas, rinorrea y prurito oral, entre otras. Sin embargo, debido a la enorme cantidad de alimentos que una persona puede consumir en su vida y, por lo tanto, a la que puede ser alérgico, la prueba diagnóstica sólo se puede aplicar a los alimentos más relacionados con las reacciones alérgicas y de los que se conoce la cantidad de proteína necesaria para inducir dichas reacciones, como leche, huevo, cacahuate y camarón.

Hasta el momento el único tratamiento eficaz para el control de la AA es la restricción de los alimentos que se hayan identificado mediante el RDCPC. Además, se ha propuesto el uso de inmunoterapia alérgica específica para alimentos, cuyo mecanismo de acción aún es teórico y similar al que se aplica contra aeroaérgenos, por lo que no está disponible en la práctica médica habitual.

En la fisiopatología de ambas entidades está involucrada la hipersensibilidad tipo I con sus dos fases: la fase de sensibilización, en la que la exposición a los alérgenos induce la síntesis de IgE, y la fase efectora, que consiste en la degranulación de las células que median las manifestaciones clínicas, las cuales pueden presentarse de forma inmediata en los primeros 20 minutos, o de manera tardía en las cuatro a ocho horas posteriores a la exposición antigénica.

Cuando los mediadores como la histamina, bradicinina, leucotrienos y prostaglandinas actúan a nivel del epitelio respiratorio nasal producen un incremento de la secreción de moco en las células caliciformes, lo que origina constipación nasal y rinorrea profusa habitualmente hialina. El exceso de secreción tiene dos consecuencias; la primera es la disminución del retorno venoso local. Esto impacta en los tejidos locales que, en consecuencia, presentan una coloración violácea en tejidos circunvecinos; por otra parte, estimula el reflejo innato del estornudo con el objetivo de eliminar al estímulo de la vía nasal. Además, la histamina y la bradicinina estimulan las terminaciones nerviosas, con lo que inducen el prurito. En forma clásica se define como rinitis la presencia de estornudos, constipación, rinorrea y prurito nasal por un periodo de 6 semanas.

Cuando la serie anterior de eventos sucede en los pulmones se induce la broncoconstricción del músculo liso, ya que se activan los receptores muscarínicos y colinérgicos en la vía aérea pequeña, así como el aumento en la secreción de moco por las células caliciformes del epitelio bronquial (fenómeno similar a lo sucedido en la RA). El incremento con la deposición de colágeno por los fibroblastos contribuye a disminuir el calibre de la vía aérea; cuando el aire que proviene de la tráquea atraviesa esta vía estrecha en los bronquiolos produce sibilancias, el paciente percibe este fenómeno como la presencia de un

booksmedicos.org

silbido en el tórax. Todo este proceso limita el flujo de aire adecuado en la fase espiratoria de la ventilación, lo que le confiere un patrón obstructivo característico de esta patología. Asimismo, se produce el reflejo tusígeno como un intento de restituir el diámetro original de la vía aérea. Éste es el síntoma cardinal para el diagnóstico de asma. El conjunto de estos mecanismos integran el concepto de hiperreactividad bronquial, el cual no sólo se desarrolla luego del contacto con alérgenos, sino también ante diversos estímulos, como infecciones virales, ejercicio, frío e inclusive la exposición a contaminantes atmosféricos.

Por lo anterior, definir el asma ha sido un reto para todas las especialidades médicas inmersas en su estudio. Esto se debe en especial a la falta de especificidad de los síntomas; hace poco se trató de integrar su definición a partir de la secuencia de los eventos descritos, y se consideró el asma como un padecimiento inflamatorio crónico de la vía aérea que se caracteriza por síntomas variables y recurrentes en asociación con hiperreactividad bronquial. La interacción de estas características determina las manifestaciones clínicas y la gravedad del asma, así como su respuesta al tratamiento.

Desde el año 2001 se describió que existe un vínculo estrecho entre la rinitis alérgica y el asma, ya que ambas entidades coexisten en algunos pacientes después de la adolescencia. El padecer la RA es un factor de riesgo para el desarrollo del asma y, por otra parte, la falta de control de los síntomas de la RA produce el mismo efecto en los pacientes asmáticos. Las estadísticas demuestran que de 19 a 38% de los pacientes con RA padecen asma y de 30 a 80% de los asmáticos padecen RA; estas evidencias han derivado en la teoría de la vía aérea común, debido a que es el mismo epitelio, sus funciones son similares, se ve afectado por los mismos antígenos y la respuesta inmunológica es análoga.

Anafilaxia

La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica de aparición aguda y potencialmente fatal, que suele desencadenarse por la exposición a sustancias como el veneno de insectos, alimentos o medicamentos. Se produce por mecanismos que involucran a la IgE contra los antígenos de estas sustancias y al receptor de alta afinidad de dicho anticuerpo, presente en los mastocitos y basófilos. De forma menos frecuente, la anfilaxia se produce a través de otro tipo de mecanismos inmunológicos o no inmunológicos. Hasta hace tiempo estas reacciones se denominaban *reacciones anafilactoides*, término que en la actualidad se encuentra en desuso. Se desconoce la verdadera tasa de ocurrencia para cada uno de los desencadenantes.

Las guías de la Organización Mundial de Alergia para el manejo de la anafilaxia alertan a los profesionales de la salud para identificar los factores que incrementan el riesgo de anafilaxia grave o fatal. Estos factores incluyen los extremos de la vida en cuanto a la edad; las enfermedades concomitantes (asma, enfermedades cardiovasculares y mastocitosis, entre otras), y la medicación concomitante, como bloqueadores betaadrenérgicos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las enfermedades psiquiátricas (como la depresión), el uso de etanol, los medicamentos con acción sobre el sistema nervioso central o el empleo de drogas afectan de modo potencial el reconocimiento de los síntomas y los factores desencadenantes. Existen cofactores que pueden amplificar los episodios de anafilaxia, entre éstos el ejercicio, las infecciones agudas, la fiebre, el estrés emocional y el estado premenstrual.

Los estudios en modelos murinos han demostrado dos vías que desencadenan la anafilaxia. Una *vía clásica*, mediada por IgE, FcεRI, mastocitos, histamina y el factor activador de plaquetas (PAF), y una *vía alterna*, mediada por IgG, FcγRIII, macrófagos y PAF. La primera requiere menor cantidad de antígeno y de anticuerpos en comparación con la segunda; sin embargo, esto se modifica por la intervención de anticuerpos IgG que previenen la anafilaxia mediada por IgE mediante la captura de antígenos antes de unirse a la IgE acoplada a los mastocitos. Otros estudios en ratones también han demostrado que la gravedad de la anafilaxia se incrementa por el óxido nítrico que se produce por la acción de la enzima endotelial óxido nítrico sintetasa, así como por la IL-4 e IL-13. Por el contrario, la gravedad disminuye por un incremento endógeno de la estimulación de receptores betaadrenérgicos y de receptores que contienen ITIM, los cuales inhiben las fosfatasas de tirosina (Figura 18-8).

Aunque tradicionalmente se ha considerado la histamina como el principal mediador en la patogénesis de la anafilaxia, existe una amplia variedad de mediadores que están implicados en modelos animales y en humanos. Entre los mediadores descritos se encuentran aquellos que son liberados por los basófilos y mastocitos (p. ej., histamina, triptasa y quimasa); las citocinas y quimiocinas sintetizadas *de novo,* como TNF-α, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9 e IL-13; los mediadores derivados de lípidos (PAF, prostaglandina D2, leucotrieno B4, cistenyl leucotrienos LTC4, LTD4 y LTE4); los productos del complemento (anafilatoxinas C3a, C4a y C5a); los productos del sistema de activación de contacto, que incluyen la bradici-

booksmedicos.org

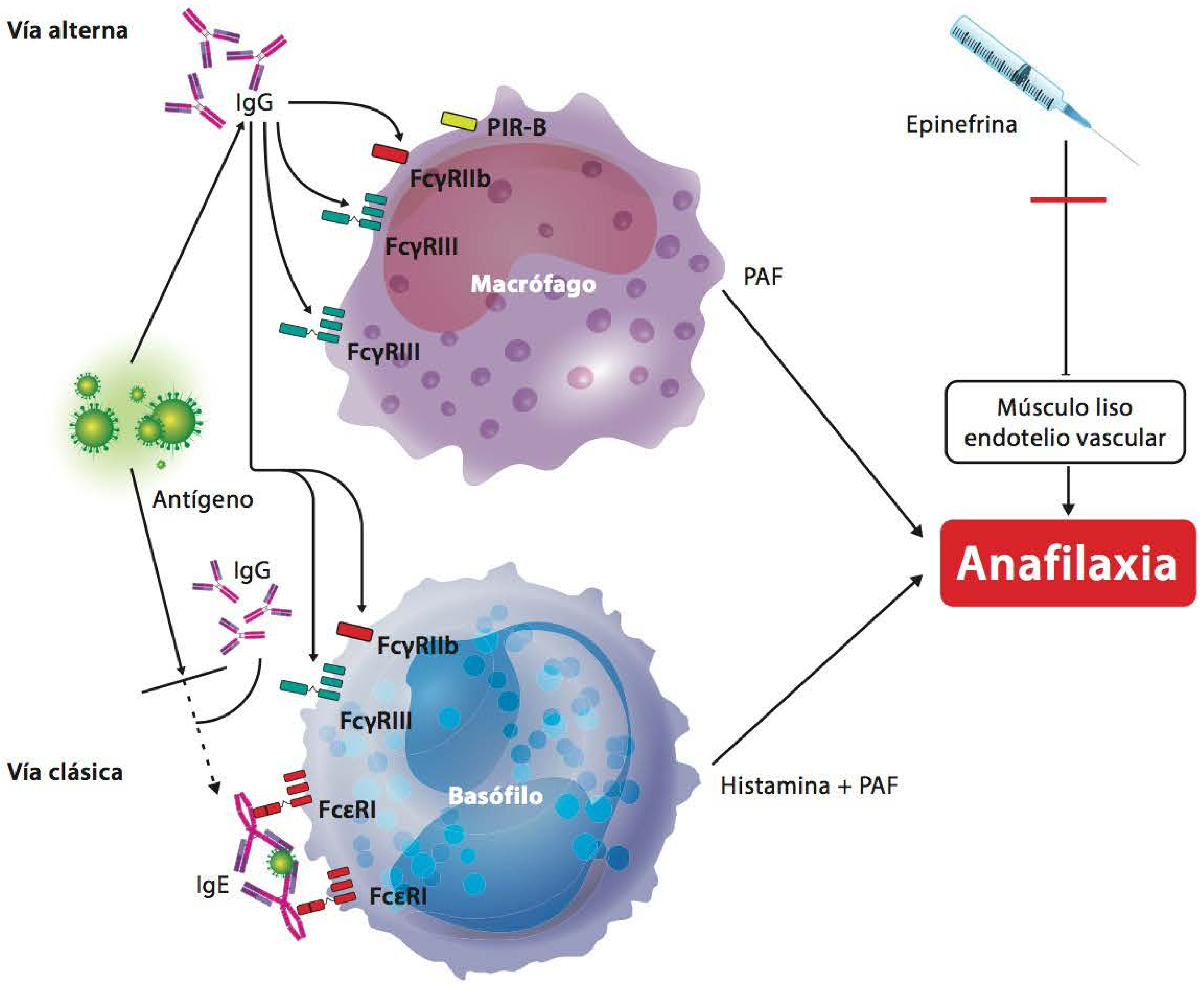


Figura 18-8. Patogénesis de la anafilaxia
Las dos vías descritas confluyen en la relajación del músculo liso y la acción sobre el endotelio vascular. La célula efectora de la vía alterna es el macrófago y el IgG es el anticuerpo responsable, mientras que en la vía clásica participan el basófilo y el mastocito, y la IgE es el anticuerpo responsable de la activación.

nina, y una variedad de productos de la activación eosinofílica.

Debido a que la anafilaxia es por lo general un evento no anticipado que pone en peligro la vida y requiere manejo de urgencia, el papel de estos mediadores en humanos ha sido difícil de definir. Además, algunos mediadores y sus mecanismos identificados en modelos animales pueden no ser relevantes en la anafilaxia humana. Los mediadores liberados son responsables de los signos y síntomas que se presentan de forma variable y afectan el tracto respiratorio, como el edema laríngeo y el broncoespasmo; el sistema cardiovascular (la hipotensión, el síncope y las arritmias); la dermis y epidermis (urticaria y angioedema), lo mismo que el tracto gastrointestinal (náusea, vómito y diarrea).

La histamina estimula la vasodilatación, la permeabilidad vascular, la frecuencia cardiaca, la contracción cardiaca y la secreción glandular. La prostaglandina D2 actúa como broncoconstrictor, vasoconstrictor pulmonar y coronario, y vasodilatador periférico. Los leucotrienos y el PAF incrementan la broncoconstricción y la permeabilidad vascular. El TNF-α activa los neutrófilos, recluta otras células efectoras e incrementa la síntesis de quimiocinas; también actúa como un mediador de fase tardía con otras citocinas y quimiocinas, lo que genera en algunos casos una respuesta bifásica o retardada.

Los factores no inmunológicos activan los mastocitos por mecanismos aún no entendidos por completo, que incluyen el ejercicio, la exposición al aire frío o al agua fría, la radiación, el etanol, los constituyentes del veneno de insectos, los medios de contraste o algunos medicamentos, como los opioides y la vancomicina. Son pocos los agentes que potencialmente actúan por más de un mecanismo, por ejemplo el veneno de insectos, el medio de contraste y ciertos medicamentos.

booksmedicos.org

De manera independiente del tipo de mecanismo desencadenante y el tipo de receptor estimulado, el FcεRI u otros tipos de receptores (p. ej., los acoplados a proteína G o TLR), los mastocitos y basófilos juegan el papel más importante en el inicio y la amplificación de la reacción alérgica aguda; una vez que son activados, su respuesta está regulada por el balance positivo y negativo de moléculas intracelulares que incluyen las tradicionales cinasas y fosfatasas (Figura 18-9).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Prueba cutánea

Un método eficaz para el diagnóstico de la rinitis alérgica y el asma alérgica consiste en reproducir el fenómeno de la hipersensibilidad tipo I bajo condiciones controladas, objetivas y seguras para los pacientes; ejemplo de ello son las pruebas cutáneas y los retos nasales y bronquiales con aeroalérgenos.

Las pruebas cutáneas son el método estándar utilizado en todo el mundo para valorar de forma objetiva la sensibilización a alérgenos mediada por una respuesta dependiente de IgE; mediante la prueba cutánea se identifican los posibles agentes causales en sujetos con síntomas sugestivos de alergia; es una prueba rápida, reproducible, segura y posee un valor predictivo positivo de 90% y negativo de 87%. Cuando se obtiene una respuesta positiva en ausencia de síntomas carece de relevancia clínica.

La prueba consiste en la aplicación de alérgenos modificados en forma química, llamados alergoides, para su uso en humanos. Con una lanceta de polipropileno se coloca una pequeña gota del extracto alergénico a evaluar y después se incide a 15 grados sobre la epidermis manteniendo la exposición del antígeno por cerca de 2 minutos sobre la piel. Ya que se considera que es un mecanismo dependiente de la hipersensibilidad tipo I, en un lapso no mayor a 15 minutos se observa la generación de ronchas en caso de que el paciente demuestre sensibilidad a estos antígenos (Figura 18-10).

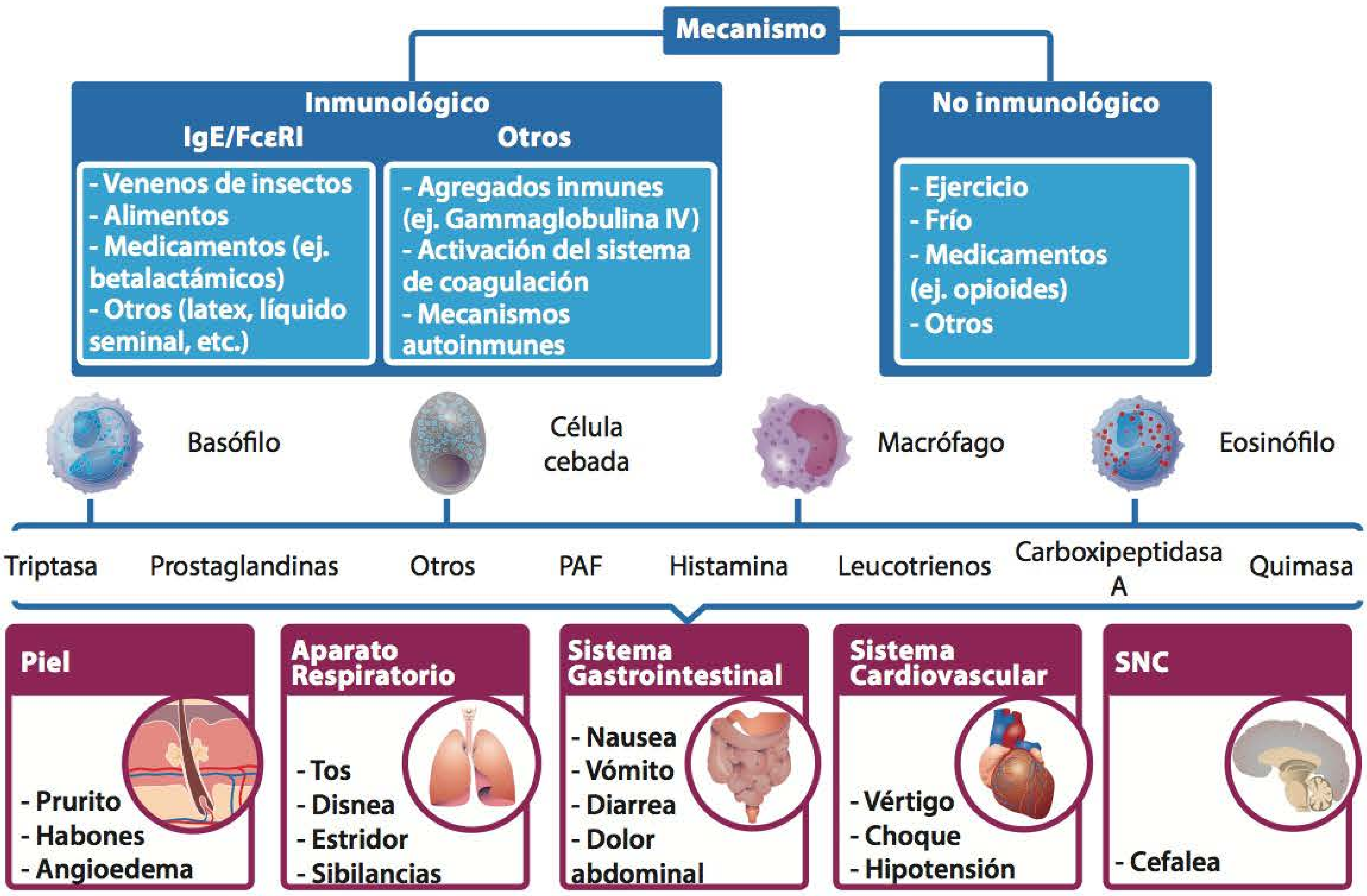


Figura 18-9. Anafilaxia
La presencia de datos de choque, principalmente hipotensión, no es indispensable para diagnosticar un cuadro de anafilaxia. La identificación oportuna de los síntomas permite el tratamiento inmediato con epinefrina. SNC (Sistema nervioso central).

booksmedicos.org

Recuadro 18-2. Anafilaxia y su importancia clínica

La anafilaxia es una reacción sistémica potencialmente fatal. En forma independiente del mecanismo que la desencadene (mediada o no por IgE), el rápido reconocimiento clínico y un oportuno y adecuado tratamiento son fundamentales para prevenir un desenlace catastrófico que puede terminar en la muerte del paciente.

Con base en las guías americana, europea y de la Organización Mundial de Alergia, el Consenso Internacional en Anafilaxia propuso que la definición correcta para el uso clínico por los profesionales de la salud del concepto de anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad intensa, generalizada o sistémica, con potencial de ser fatal. Es importante recalcar que ninguna organización incluye la palabra *choque* en sus definiciones; el término correcto *anafilaxia* se prefiere al de choque *anafiláctico*, debido a que el choque no está necesariamente presente en los pacientes con anafilaxia.

El término *anafilaxia* debe preferirse a otros términos que incluyen *reacción alérgica*, *reacción alérgica aguda*, *reacción alérgica sistémica*, *reacción aguda mediada por IgE*, *reacción anafilactoide* o *seudoanafilaxia*.

La incidencia y prevalencia exactas de la anafilaxia son difíciles de establecer debido a diversos factores: a) la definición de anafilaxia es compleja y difícil de emplear en estudios epidemiológicos; b) los códigos internacionales de clasificación de enfermedades (CIE-9 y CIE-10) establecidos por la OMS se enfocan en exclusiva al choque anafiláctico y no abarcan un rango amplio de disparadores, por lo que no todas las causas, incluidas las no alérgicas, pueden ser registradas, y c) la anafilaxia tiene una aparición inesperada y aguda que puede variar en intensidad y resolverse de manera espontánea, por lo que llega a pasar inadvertida. Por todas estas razones es común un subdiagnóstico y un subreporte que suelen tener como consecuencia errores epidemiológicos con subestimaciones de lo que representa la enfermedad.

La principal causa de anafilaxia es secundaria al uso de medicamentos (58%), seguida de casos no especificados (19.3%), venenos de insectos (15.2%) y alimentos (6.7%). En Estados Unidos se reportaron 2 458 casos de muerte asociados con anafilaxia de 1999 a 2010. Aunque parecieran datos que expresan una baja mortalidad, su importancia radica en que muchas de estas muertes pudieron ser prevenibles con un diagnóstico oportuno y adecuado tratamiento.

Por desgracia, a pesar de que existen lineamientos actualizados para el tratamiento de la anafilaxia, muchos pacientes son diagnosticados y tratados en forma errónea. Los errores más frecuentes que los expertos han observado en los servicios de alergología son:

1. No seguir las recomendaciones de los lineamientos.
2. Falta de reconocimiento de los factores de riesgo, de los factores exacerbantes y de las comorbilidades.
3. No identificar la causa del episodio anafiláctico.
4. Retardo en la elaboración del diagnóstico.
5. Falta de evaluación de la gravedad de la crisis.
6. Ausencia de un plan de diagnóstico y tratamiento.
7. No solicitar ayuda.
8. Retardo en el inicio del tratamiento.
9. Tratamiento farmacológico incorrecto.
10. Administración inadecuada de epinefrina.
11. Falta de orientación al paciente al momento del egreso.

Cuantificación de IgE específica

La IgE es uno de los componentes fundamentales para el desarrollo de los mecanismos que constituyen la hipersensibilidad tipo I, por lo que la medición de IgE específica sérica en unidades internacionales contra los diferentes tipos de determinantes antigénicos de bacterias, epitelios o pólenes ayuda como método diagnóstico. En algunas series ha demostrado tener la misma exactitud, pero a la vez ser más sensible y específico que las pruebas cutáneas. Suele emplearse cuando existen condiciones que impiden la realización de la prueba cutánea.

Prueba de provocación nasal con alérgeno

La determinación de la reactividad clínica hacia alérgenos específicos por medio de las pruebas de provocación nasal tiene numerosas ventajas. La prueba

booksmedicos.org

Los comités expertos recomiendan que el tratamiento correcto no se retrase; el manejo inicial siempre debe ser con epinefrina intramuscular (adrenalina) en la parte externa y media del muslo, posicionando al paciente en supino (semirreclinado si hay disnea o vómito). Luego se debe solicitar ayuda y se debe administrar oxígeno suplementario, reanimación con líquidos intravenosos y reanimación cardiovascular cuando esté indicado; mientras tanto, de modo concomitante se deben monitorear los signos vitales y la oxigenación. Además, se debe hacer hincapié en que el uso de antihistamínicos y glucocorticoesteroides no son los medicamentos de elección de forma inicial.

Para el automanejo de los pacientes con riesgo de la anafilaxia en la comunidad, los expertos recomiendan portar autoinyectores de epinefrina (por desgracia no se encuentran disponibles en diversos países de América hispanoparlante) y contar con planes de acción de emergencia personalizados, así como el seguimiento por un médico capacitado (idealmente un especialista en alergología/inmunología clínica) para ayudar a prevenir las recurrencias de anafilaxia.

La epinefrina es un adrenérgico $\alpha 1$ con efectos vasoconstrictores en la mayor parte de los sistemas del organismo (el musculoesquelético es una importante excepción). Tiene la capacidad de prevenir y revertir la obstrucción de la vía aérea causada por edema de la mucosa, la hipotensión y el choque. Otras características relevantes de la epinefrina incluyen su acción como agonista adrenérgico $\beta 1$, lo que le confiere propiedades inotrópicas y cronotrópicas que se traducen en un incremento en la fuerza y frecuencia de las contracciones cardiacas; también posee propiedades adrenérgicas $\beta 2$ que se traducen en la disminución de la liberación de mediadores, broncodilatación y alivio de la urticaria.

La evidencia científica que sustenta el incio temprano de la terapia con epinefrina en la anafilaxia supera la que se tiene para el uso de antihistamínicos y corticoesteroides; dicha evidencia incluye estudios observacionales, ensayos clínicos controlados en pacientes con riesgo de anafilaxia, estudios en modelos animales, estudios *in vitro* y estudios retrospectivos epidemiológicos y de mortalidad. Se reporta que sólo 14% de las personas que presentaron cuadros de anafilaxia fatal recibieron epinefrina antes de presentar paro cardiorrespiratorio; el tiempo medio en que se presentó el paro cardiorrespiratorio fue de 5 minutos después de una intervención terapéutica, 15 minutos después de una picadura de insecto y 30 minutos después de la ingesta de alimentos.

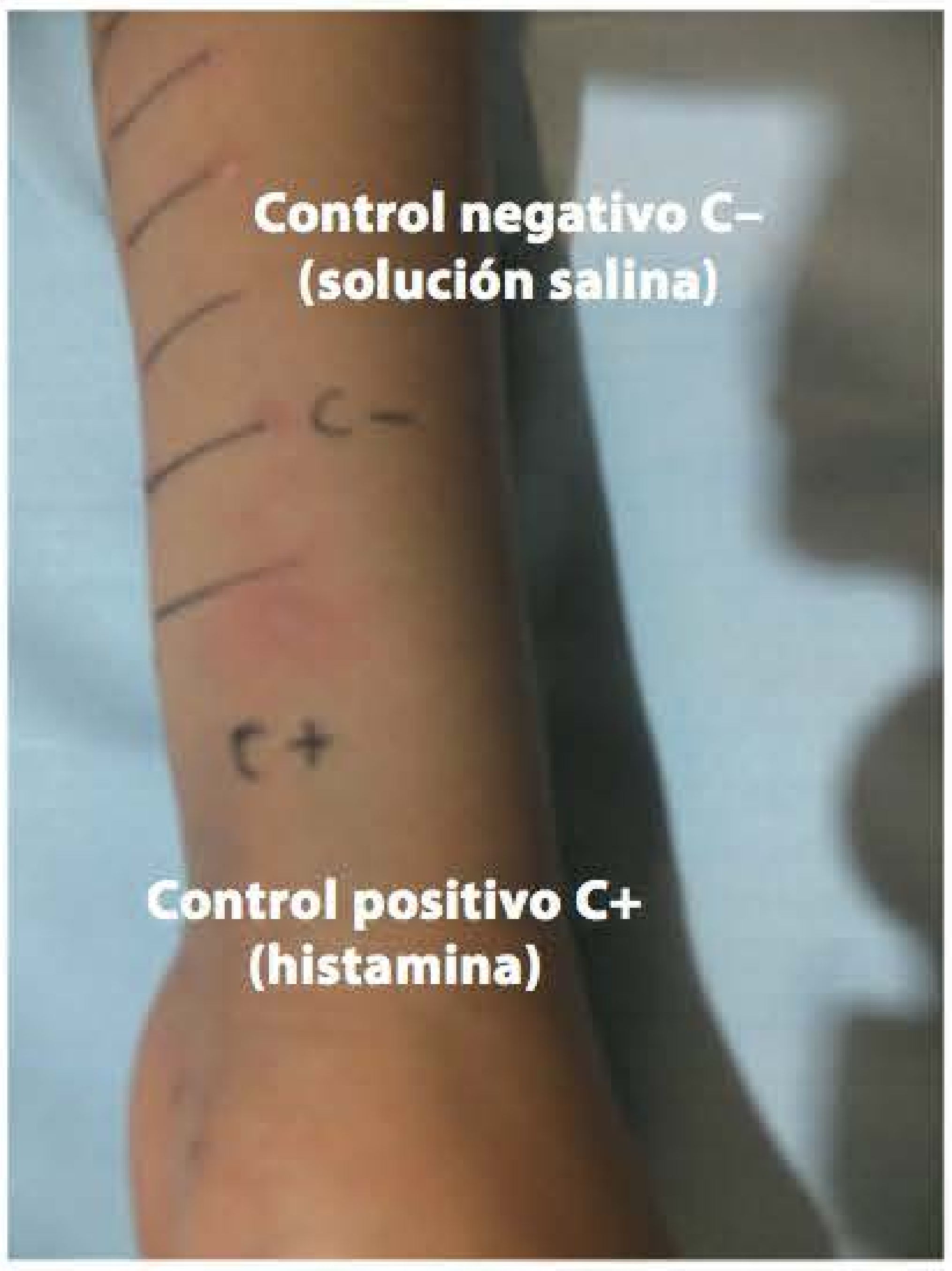
La correcta administración de epinefrina es por vía intramuscular en la parte anterolateral del muslo tan pronto se diagnostique o se tenga gran sospecha de anafilaxia; la dosis es de 0.01 mg/kg de una solución de 1:1 000 (1 mg/mL), hasta un máximo de 0.5 mg en adultos y 0.3 mg en niños; esto genera picos de concentración plasmática y en tejidos con rapidez. Según la gravedad de los episodios y la respuesta a la inyección inicial, la dosis puede ser repetida cada 5 a 15 minutos, de acuerdo con el requerimiento. La mayoría de los pacientes responden a 1 o 2 dosis de epinefrina; sin embargo, en ocasiones se requieren más de dos.

La falla en la administración oportuna de epinefrina se asocia en forma potencial con fatalidad, encefalopatía secundaria a hipoxia y/o isquemia, y anafilaxia bifásica; en esta última los síntomas recurren entre 1 a 72 horas (por lo regular de 8 a 10 horas) después de que los síntomas de inicio se han resuelto y sin que necesariamente haya reexposición al agente desencadenante.

se realiza en el órgano que con más frecuencia se ve afectado por la alergia respiratoria y esto permite reflejar los efectos de la exposición natural. Además, la nariz es accesible con facilidad y las provocaciones nasales son relativamente fáciles de realizar; también son menos lesivas que otras formas de provocación y se pueden interpretar tanto de forma objetiva (medición del flujo aéreo nasal) como por métodos subjetivos (registro de los síntomas).

En los modelos murinos este tipo de provocación incrementa los niveles de IL-5 en los lavados nasales, con la subsecuente quimiotaxis de eosinófilos hacia este epitelio, además del pulmonar. En los pacientes con RA se incrementan los niveles de triptasa nasal 5 minutos después de la administración de proteínas derivadas de epitelio de gato; los niveles de eotaxina, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, son detectables hasta ocho horas más tarde. En la práctica

booksmedicos.org



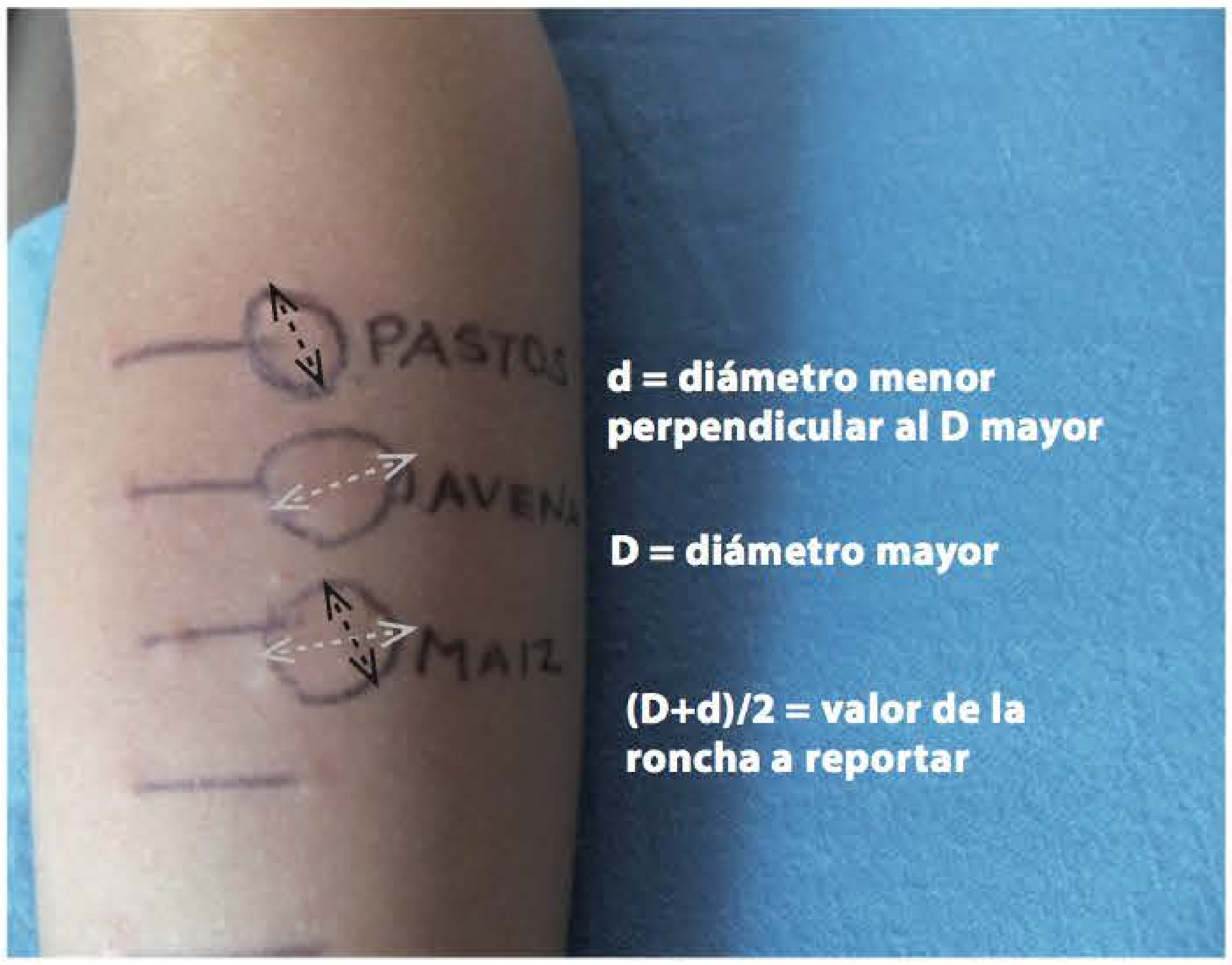


Figura 18-10. Pruebas cutáneas
La prueba cutánea (PC) es una herramienta diagnóstica capaz de demostrar la sensibilidad alérgica en enfermedades cuya fisiopatología es mediada por una respuesta dependiente de IgE, como la rinitis alérgica. Se trata de una prueba rápida, reproducible, segura y específica para identificar el o los alérgenos responsables. La PC consiste en la aplicación de alergoides –un control positivo (C+ [histamina]) y uno negativo (C– [solución salina])– sobre la piel con una lanceta. Luego de un lapso no mayor a 15 minutos se observa la generación de ronchas en el sitio donde fue aplicado el C+ y en aquellas punciones en las que el paciente demuestre sensibilidad a estos antígenos. La prueba se considera positiva si la suma de los diámetros ortogonales de cada una de las ronchas es superior a 3 mm de la roncha generada por el control negativo.

clínica, la provocación nasal se utiliza en caso de que existan discrepancias entre los resultados de las pruebas diagnósticas y la historia de rinitis alérgica, cuando se busca confirmar rinitis alérgica ocupacional y para el diagnóstico de alergia perenne antes de iniciar la inmunoterapia; la prueba también se realiza con fines de investigación para estudiar los mecanismos de la rinitis alérgica. Varios estudios han demostrado que un número sustancial de pacientes con síntomas de rinitis alérgica pero con pruebas cutáneas con alérgeno negativas y niveles séricos de IgE específica normales; esto se traduce en la presencia de anticuerpos IgE localizados en exclusiva en la nariz y se cataloga como rinitis alérgica local. Tal afección sólo puede ser diagnosticada mediante pruebas de provocación nasal.

Terapéutica de las enfermedades alérgicas

En la actualidad se estima que de 10 a 40% de la población mundial padece alguna enfermedad alérgica, rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica entre otras. Los consensos internacionales establecen que el tratamiento para regular estas entidades se basa en tres rubros: a) medidas generales, como evitar el contacto con el alérgeno; b) tratamiento farmacológico con antihistamínicos, antileucotrienos y esteroides intranasales/sistémicos, y c) inclusión de la inmunoterapia alérgica específica.

El mecanismo de acción de los tratamientos farmacológicos en su forma más básica está orientado al bloqueo de la síntesis de los mediadores preformados; en el caso de la inmunoterapia alérgica específica se centra en la generación de tolerancia inmunológica.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos fueron los primeros medicamentos descubiertos capaces de demostrar una efectividad rápida contra los síntomas alérgicos; impiden el desarrollo de la respuesta inflamatoria en los tejidos y las células efectoras al bloquear el receptor H1 localizado en mastocitos, basófilos, neuronas del sistema nervioso central y células endoteliales. Hay reportes que indican que los antihistamínicos también disminuyen la presentación antigénica, la expresión proinflamatoria de citocinas y moléculas de adhesión celular, lo mismo que la quimiotaxis de eosinófilos.

Una limitante de este grupo de medicamentos es que sus beneficios terapéuticos desaparecen relativamente rápido debido a su vida media corta. Existen tres generaciones de antihistamínicos; la diferencia entre éstos radica en el grado de liposolubilidad: los dos últimos son menos liposolubles, no atraviesan la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, disminuyen los efectos adversos neurológicos, como la sedación.

booksmedicos.org

Cromonas

Otros agentes terapéuticos son las cromonas (cromoglicato disódico y nedocromilo), cuyo mecanismo farmacológico consiste en estabilizar las membranas de las vesículas que contienen a los mediadores preformados de los mastocitos. Aunque éste es el mecanismo más reportado, también poseen otros que coadyuvan a detener la cascada de mediadores relacionados con la hipersensibilidad tipo I, como la supresión en la síntesis de IL-4 y, en menor medida, la de prostaglandinas y leucotrienos.

Antileucotrienos

Los antileucotrienos, como montelukast, zafirlukast y pranlukast, bloquean los receptores de CYSLT1 dispuestos en la membrana del epitelio nasal y bronquial, impiden el acoplamiento a sus ligandos (LTC4 y LTD4) y evitan el desarrollo de los mecanismos inflamatorios antes comentados. Recientemente se describieron otros mecanismos asociados con estos fármacos, por ejemplo la disminución de la actividad de la 5 lipoxigenasa y la fosfodiesterasa, la modificación en la actividad del factor de transcripción NF-κB, la disminución de la adhesión de eosinófilos y el antagonismo de los receptores P2Y.

Los estudios clínicos demuestran que los efectos producidos por los antileucotrienos disminuyen la inflamación de las vías respiratorias en los pacientes asmáticos, lo que reduce los síntomas y las exacerbaciones del asma, así como la necesidad del uso de broncodilatadores de rescate. La disminución en la inflamación de la vía aérea se puede explicar debido a que los leucotrienos tienen una potencia broncoconstrictora 100 a 1 000 veces mayor que la generada por la histamina; de ahí la importancia del bloqueo de estos receptores durante el tratamiento de los pacientes asmáticos.

Corticoesteroides

El uso de corticoesteroides tópicos o inhalados se basa en los efectos biológicos que producen los glucocorticoides como el cortisol. Cuando los glucocorticoides penetran al citosol se unen al receptor citosólico para glucocorticoides y a las proteínas chaperonas como la HSP90, FKB52 y dineína, para formar un complejo cuyo objetivo es atravesar la membrana nuclear. En el núcleo el complejo se disocia y el receptor para glucocorticoides se une y dimeriza secuencias palindrómicas de DNA, llamadas elementos de respuesta a glucocorticoides. Los corticosteroides sintéticos poseen actividades antiinflamatorias al inhibir los factores de transcripción de NF-κBy AP-1, lo que resulta en una disminución de la síntesis de IL-1β, IL-6, IL-8, cicloxigenasa-2 e ICAM-1. Esta clase de esteroides es altamente segura. Su biodisponibilidad es muy baja en comparación con los sistémicos (< 0.01%), lo que garantiza que ejecuten los mecanismos antiinflamatorios antes descritos en las mucosas de los órganos donde son aplicados, evitando los efectos adversos que pueden producirse con los corticoesteroides sistémicos orales, intramusculares e intravasculares, por ejemplo, hiperglucemia, aumento de la tensión arterial periférica y resorción ósea.

Anti-IgE

Debido a la dificultad para conseguir el éxito terapéutico en las enfermedades alérgicas, desde hace poco se utilizan terapias biológicas, por ejemplo el uso de anticuerpos monoclonales. El omalizumab es un anticuerpo quimérico monoclonal antiinmunoglobulina E (α-IgE) que se fija al dominio C3ε de la IgE, el cual es el sitio de unión para el receptor de alta afinidad, y neutraliza la IgE circulante al prevenir su unión al receptor de alta afinidad de los mastocitos; a través de la unión, evita la progresión del mecanismo de hipersensibilidad tipo I. El anticuerpo monoclonal α-IgE induce una disminución rápida de los niveles séricos de IgE; como resultado, la cantidad de IgE que puede unirse al receptor especifico es escasa e induce una regulación negativa de la expresión de receptores de IgE específicos (FcεR1) sobre las células que median la presentación antigénica (como las células dendríticas y los elementos celulares efectores [mastocitos y basófilos]) en un periodo de alrededor de siete días posteriores a su administración.

Se ha demostrado *in vitro* que la terapia α-IgE no sólo se limita a la disminución de la IgE sérica y su receptor, sino que también participa en la modulación de otros mediadores de la inflamación (IL-13, IL-5, IL-8, TNF-α, leucotrienos y prostaglandinas). Aunque se ha sugerido que los complejos inmunes formados *in vivo* entre la IgE y el omalizumab son relativamente pequeños, con un peso molecular menor a 1 000 kDa, y es difícil que generen un daño orgánico, se requieren más estudios para descartar del todo esa posibilidad.

Tanto la IgE como el omalizumab pueden atravesar los capilares en su forma libre y se distribuyen entre los compartimentos vasculares y extravasculares. Sin embargo, una vez unidos, los complejos no se difunden en las paredes capilares, pues la unión les confiere gran estabilidad y permite que los complejos omalizumab-IgE permanezcan y tengan un efecto acumulativo en el sitio donde se generaron, lo mismo

booksmedicos.org

en la circulación periférica que en los tejidos locales, el epitelio nasal y el epitelio bronquial.

El omalizumab fue aprobado para su uso en humanos en Estados Unidos a partir del año 2003 y desde 2005 en la Unión Europea. En 2006, la terapia α-IgE para el asma fue incluida en el paso 5 del tratamiento por GINA (por sus siglas en inglés *Global Initiative for Asthma*), en adición al empleo de corticosteroides inhalados, beta agonistas de larga duración, antileucotrienos y teofilina. Los ensayos clínicos controlados han demostrado que el anticuerpo monoclonal humanizado α-IgE mejora el control del asma y reduce las exacerbaciones de los síntomas en pacientes con asma alérgica de moderada a grave que permanecen clínicamente inestables a pesar de recibir una terapia médica óptima.

Anti-IL-5

La IL-5 es una citocina que participa en el proceso de maduración, activación y sobrevida de los eosinófilos; estas propiedades hacen de esta molécula un objetivo terapéutico que no es exclusivo de las enfermedades alérgicas, sino también de los síndromes hipereosinofílicos, por ejemplo el síndrome de Churg Strauss. Los fármacos anti-IL-5, mepolizumab y reslizumab, se unen a la IL-5 e interfieren la unión con su receptor IL5R expresado en las membranas de los eosinófilos. La unión conduce a la disminución del número de eosinófilos en la sangre periférica y reduce la síntesis de sus mediadores, entre otros la proteína catiónica eosinofílica y la neurotoxina derivada de eosinófilos. El uso de estos fármacos se ha evaluado de manera clínica en pacientes con asma y esofagitis eosinofílica, mejora la calidad de vida y reduce la dosis de esteroide utilizada para el control de los síntomas. No obstante, a pesar de estas evidencias, existe la teoría de que puede interferir en el eje IL-5/IL5R. Estudios *in vitro* han demostrado que los pacientes que reciben anti-IL-5 incrementan la síntesis de IL-5, así como la de su receptor, lo que en forma hipotética indica que, una vez interrumpido el tratamiento, los pacientes pueden experimentar una reacción intensa mediada por esta interleucina. Lo anterior ha sido un impedimento para su aprobación por los consensos terapéuticos internacionales para el control de enfermedades alérgicas.

Inmunoterapia alérgica específica

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITE) es una herramienta terapéutica que se practica desde hace alrededor de 100 años y actúa por diversos mecanismos, entre éstos la promoción del desarrollo de clonas de linfocitos Treg y su patrón de citocinas IL-10 y TGF-β. La IL-10 inducida por la ITE suprime las moléculas coestimuladoras de la presentación antigénica y disminuye la expresión del MHC II. La ITE induce la expresión del gen SOCS3 (por sus siglas en inglés *Suppressor of Cytokine Signaling 3*), lo que promueve una regulación negativa a nivel de la señalización intracelular hacia el patrón de citocinas tipo Th2. El TGF-β estimula el cambio de linfocito Th0 hacia linfocito iTreg mediante la inducción de Foxp3.

Algunos reportes describen que la acción de la ITE se puede observar desde las primeras aplicaciones: aumenta el umbral de activación y degranulación de los mastocitos y basófilos, lo que evita la liberación de mediadores de la inflamación. Esto disminuye el riesgo de anafilaxia y la consecuente disminución en el número de células efectoras de la respuesta alérgica, así como de sus factores quimiotácticos; además, inhibe el patrón de citocinas tipo Th2 a través de la síntesis de IFN-γ. Uno de los efectos más estudiados de la ITE es la generación de anticuerpos con acción bloqueante de tipo IgG1 en su fase temprana. En la fase tardía incrementa las concentraciones de IgG4 e IgA2 al no permitir la presentación del alérgeno a los linfocitos T mediante la inhibición de CD23 en las APC.

Los mecanismos descritos colocan a la ITE como el único tratamiento capaz de modificar la enfermedad alérgica; su administración disminuye el riesgo de desarrollar asma en los pacientes con RA, reduce la probabilidad de sensibilización a otros alérgenos, reduce el número de medicamentos para el control de las enfermedades alérgicas, y mejora la calidad de vida en los pacientes que padecen estas entidades.

booksmedicos.org

Resumen

La hipersensibilidad tipo I es responsable en gran medida de la fisiopatología de las enfermedades alérgicas y puede dividirse en dos fases: la fase de sensibilización y la fase efectora. Esta última tiene dos etapas, la temprana y tardía.

En la fase de sensibilización el sistema inmune del ser humano se encuentra en constante interacción con antígenos del medio ambiente; en el caso de las entidades alérgicas dichos antígenos son conocidos como alérgenos. Cuando se transportan hacia las barreras epiteliales, los alérgenos son captados vía endocitosis por las células presentadoras de antígeno, las cuales los degradan y luego los presentan en los ganglios linfáticos, mediante el MHC II a los linfocitos Th CD4$^+$ *naïve* que, en presencia de un microambiente provisto de IL-4 e IL-13, pueden diferenciarse hacia la subpoblación Th2 al estimular la vía STAT6. Esto deriva en la activación del factor de transcripción GATA-3 que induce la síntesis de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13; en particular IL-4 e IL-13 promueven, además, la diferenciación del linfocito B a célula plasmática y, en consecuencia, también estimulan la producción de IgE específica. En un segundo evento los linfocitos Th2 y linfocitos B establecen interacción a través de moléculas coestimuladoras CD40L (CD154) y CD40, respectivamente. Esta comunicación es fundamental para el cambio de isotipo, ya que favorece la activación del linfocito B para reordenar los genes de las cadenas pesadas Cγ o Cμ hacia Cε, lo que deriva en el cambio de isotipo a IgE.

En la fase efectora temprana existe la reexposición con el mismo antígeno y la síntesis de IgE se realiza con mayor rapidez; la IgE unida a su receptor específico para IgE (FcεRI), localizado en la membrana de los mastocitos y basófilos (células sensibilizadas), puede interaccionar de forma inmediata con el antígeno y activar las células a través de señales intercelulares para liberar el contenido de sus respectivos gránulos. Entre las sustancias que se liberan se encuentran histamina, heparina, serotonina, bradicinina y betatriptasa; la acción de cada una es muy similar entre sí para este mecanismo inmunológico y se caracteriza por vasodilatación, extravasación del plasma hacia el espacio extracelular, incremento en la adhesión de leucocitos y plaquetas, e inducción de la degranulación de mastocitos adyacentes al sitio de activación.

La fase efectora tardía se desarrolla de seis a nueve horas posteriores a la exposición con el alérgeno. Se caracteriza por el reclutamiento de células inflamatorias, como eosinófilos, basófilos y linfocitos T, a consecuencia de la liberación de mediadores preformados (histamina, triptasa) y mediadores *de novo* (leucotrienos, citocinas proinflamatorias y quimiocinas), mediante la expresión de la molécula de adhesión vascular celular y E-selectina. La movilización celular de eosinófilos incluye interacciones con una amplia gama de mediadores bioactivos denominados quimiocinas, como CCL11 (eotaxina) y CCL5 (RANTES), mientras que la IL-5 sintetizada por los linfocitosTh2 promueve la infiltración de la mucosa por los eosinófilos, neutrófilos, basófilos, linfocitos T y macrófagos. La IL-5 actúa en conjunción con IL-3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GMC-SF) en la diferenciación de estos elementos celulares en la médula ósea.

Todos estos mecanismos se traducen clínicamente en la presencia y gravedad de los síntomas que componen los diversos signos y síntomas, entre éstos congestión nasal, prurito, habones, tos, sibilancias y, la máxima y más grave expresión clínica, anafilaxia. Conocer los mecanismos básicos que integran la hipersensibilidad tipo I ayudará a los profesionales de la salud a integrar estas asociaciones clínicas básicas e inclusive a idear nuevos blancos terapéuticos para el control de las enfermedades en las que esté implicada la hipersensibilidad tipo I.

Lecturas sugeridas

Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nature Medicine*. 2012;18(5):693-704.

Geginat J, Paroni M, Maglie S, Alfen JS, Kastirr I, Gruarin P *et al*. Plasticity of human CD4 T cell subsets. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:630.

Simons FE, Ardusso LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Yamal YM, Lockey RF *et al*. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2013;162(3):193-204.

Teran LM. CCL chemokines and asthma. *Immunology Today*. 2000;21(5):235-242.

Wu LC, Zarrin A. The production and regulation of IgE by the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(4):247-259.

booksmedicos.org

Capítulo 19

Hipersensibilidad tipos II y III

Silvia Graciela Correa • Claudia Elena Sotomayor

Clasificación de Coombs y Gell

Contenido del capítulo

Clasificación de Coombs y Gell
Mecanismos celulares y moleculares
Lecturas sugeridas

La respuesta inmunológica es el resultado de la acción coordinada de numerosas células y moléculas. En ciertas circunstancias, la respuesta puede ser perjudicial y provocar daño a los tejidos e, incluso, la muerte del individuo. Una respuesta inadecuada o excesiva se denomina hipersensibilidad o alergia y puede deberse a distintos mecanismos inmunológicos. En la década de 1960, los inmunólogos británicos Coombs y Gell propusieron una clasificación de estas respuestas, que se aplicó en particular a la hipersensibilidad a fármacos, y que recientemente ha sido mejorada. Así, las reacciones de hipersensibilidad pueden dividirse en cuatro grupos: I, II, III y IV.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II están mediadas por anticuerpos (Ab) de los isotipos IgG o IgM que reconocen antígenos (Ag) presentes en las superficies celulares o tejidos. Estos complejos Ag-Ab interaccionan con el sistema del complemento o los receptores de la porción Fc de la IgG (FcγR) presentes en macrófagos y células NK, entre otros. En la actualidad se distingue la reacción tipo IIa, que corresponde a la tipo II original, en la que la unión de los Ab a los Ag provoca la muerte celular mediada por la activación del sistema del complemento, la fagocitosis o la lisis. Hace poco se describió el tipo IIb, que se refiere a la respuesta inflamatoria resultante en la muerte celular mediada por la unión directa de Ab a receptores celulares.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo III están mediadas por complejos inmunes (CI) de Ag-Ab que son insolubles en el torrente sanguíneo. Cuando estos CI no se eliminan de modo adecuado por fagocitosis en el bazo u otros órganos linfoides, pueden depositarse sobre las paredes de los vasos sanguíneos, en la piel o las articulaciones y desencadenan la activación del sistema del complemento y el reclutamiento de otras células inmunes.

El actual conocimiento del sistema inmunológico deja ver que esta clasificación de los tipos de reacciones de hipersensibilidad no incluye todas las posibles reacciones, ni tiene en cuenta que las respuestas humorales y celulares pueden ocurrir al mismo tiempo. Si bien ha caído en desuso y se ha propuesto la existencia de otros tipos de reacciones de hipersensibilidad, se rescata la utilidad de la clasificación de Coombs y Gell para conceptualizar los distintos mecanismos que el organismo emplea para combatir agentes infecciosos.

booksmedicos.org

Mecanismos celulares y moleculares

Hipersensibilidad tipo II

Tipos de antígenos involucrados en la hipersensibilidad tipo II

En las reacciones tipo II el Ag se expresa sobre una célula o tejido y el mecanismo inmunológico conduce a su muerte o daño tisular (Figura 19-1). Los Ag involucrados pueden ser moléculas presentes en células o tejidos del propio individuo (autoantígenos), de otro individuo (aloantígenos), o bien Ag extraños (como ciertos fármacos).

Subtipo de la hipersensibilidad tipo II: citotóxica, bloqueante y estimulante

Los Ab involucrados en las reacciones tipo II pueden ser de diferentes isotipos. El mecanismo inmunológico que produce la muerte de la célula blanco depende de la naturaleza de la porción Fc de la cadena pesada de dicho Ab. Así, la IgM y los subtipos IgG1, IgG2 e IgG3 de la IgG poseen la capacidad de inducir la activación del sistema del complemento por la vía clásica. Luego de que el Ab se une a su Ag específico, la porción Fc del Ab experimenta cambios conformacionales que promueven la interacción con el componente C1q del complemento, lo que da inicio a la activación de este complejo sistema de proteínas del suero. El ensamblado de fragmentos de proteólisis de los componentes C4 y C2 genera un complejo molecular que converge en la activación del componente C3. La secuencia de activación terminal involucra el ensamblado secuencial de los componentes C5b, C6, C7 y C8, y la polimerización del componente C9, para originar una estructura macromolecular llamada complejo de ataque a la membrana (MAC).

Este complejo desplaza los fosfolípidos y forma largos canales o poros de 70 a 100 Å en la bicapa lipídica, lo que produce una disrupción en la membrana de la célula blanco. A través de estos poros difunden libremente iones y pequeñas moléculas, para conducir a la pérdida del equilibrio osmótico de la célula, ya sea por eflujo de agua o por pérdida de electrolitos; esto provoca al final la muerte celular por lisis. En algunas circunstancias, el isotipo del Ab no es tan eficiente para activar el sistema del complemento y producir la destrucción celular. Estos Ab pueden unirse a células fagocíticas que expresan receptores de la cadena pesada γ (FcγR) o receptores

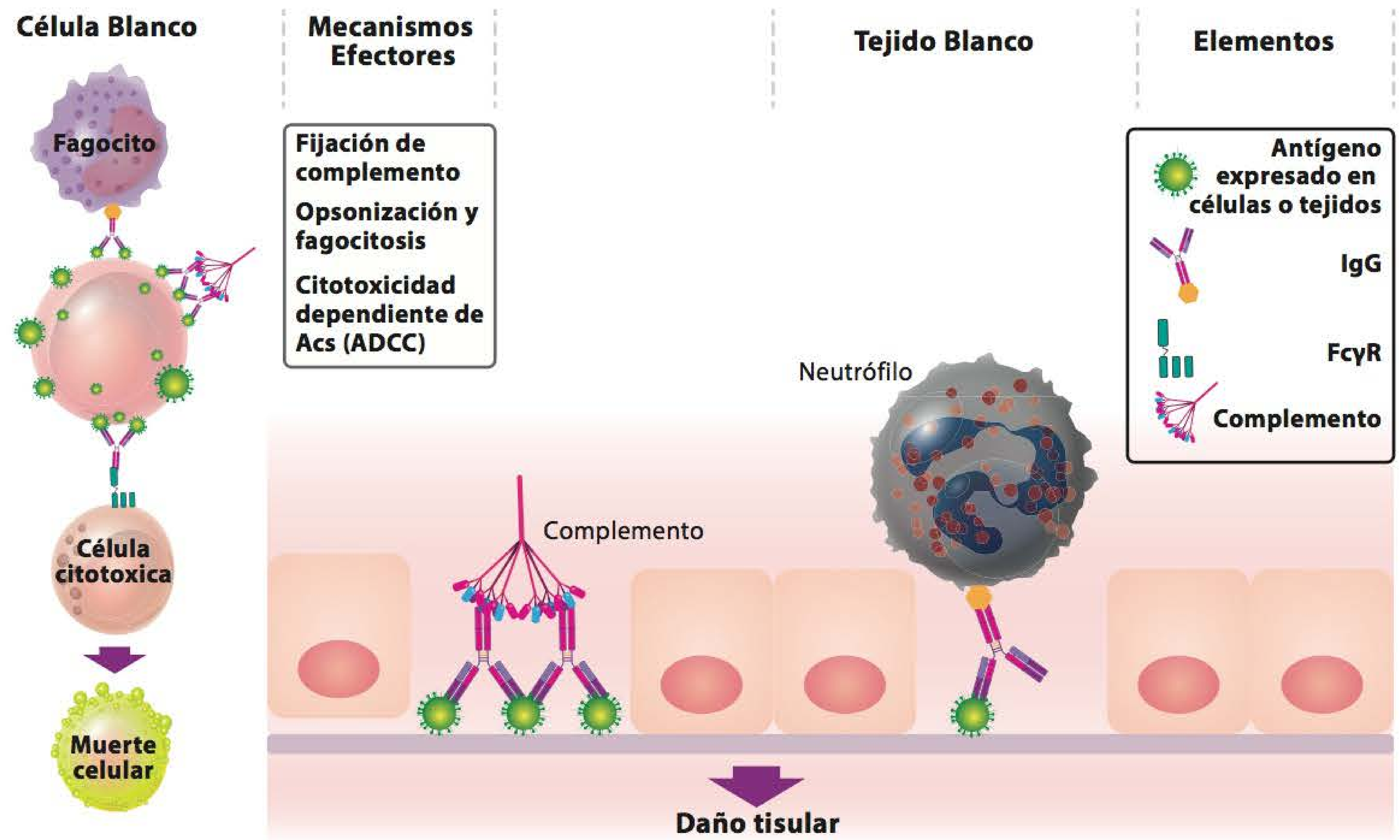


Figura 19-1.
Representación esquemática de los mediadores y los mecanismos efectores que participan en las reacciones de hipersensibilidad tipo II

booksmedicos.org

del complemento; por ejemplo, el CR3 (MAC-1 o CD11b/CD18) que reconoce fragmentos como el iC3b, un producto de degradación del componente C3b. Mediante estos receptores, las células que han unido Ab o fragmentos de componentes del complemento, o ambos, son removidas de la circulación por el sistema reticuloendotelial. Tales mecanismos están implicados en la etiopatogenia de enfermedades como las anemias hemolíticas y las trombocitopenias inmunes.

Las reacciones tipo II también involucran la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) entre sus mecanismos de lesión. Un importante número de células con potencial citotóxico e inflamatorio expresa FcγR sobre sus membranas y, por lo tanto, es capaz de interaccionar con el fragmento Fc del Ab unido a su correspondiente Ag. De esta forma, el Ab tipo IgG actúa como un eslabón entre la célula, o tejido blanco, y la célula efectora del daño. Aunque estas células citotóxicas no son específicas para el Ag, el Ab las dirige hacia la célula blanco o hacia un tejido particular. Las células que expresan FcγR (macrófagos, monocitos, neutrófilos y células NK, entre otras) son las efectoras de la citotoxicidad. Cuando el macrófago o el neutrófilo se activa por medio de los FcγR, se vuelve metabólicamente más activo y aumenta el contenido de algunas enzimas lisosomales y especies reactivas del oxígeno. Los monocitos, macrófagos y células NK activadas secretan citocinas como el TNF-α, un potente efector de daño tisular. En el espacio extracelular donde ocurre el contacto celular mediado por el Ab se acumulan enzimas líticas, mediadores inflamatorios y citocinas que inducen una lesión. Un ejemplo típico de este mecanismo de daño es el síndrome de Goodpasture.

El último tipo de mecanismo de hipersensibilidad asociado a las reacciones tipo II corresponde a aquellas patologías en las que los Ab se unen a receptores o proteínas expresados en células o tejidos y provocan anomalías funcionales. Los Ab pueden estar dirigidos contra receptores hormonales expresados en la superficie de ciertas células y estimular su actividad aun en ausencia de la hormona, como ocurre con el hipertiroidismo característico de la enfermedad de Graves (Figura 19-2). Otros Ab pueden poseer funciones bloqueantes (p. ej., en la miastenia gravis), en que los Ab con especificidad por el receptor de la acetilcolina (ACh) impiden la unión del neurotransmisor, lo que provoca debilidad muscular y parálisis (Figura 19-3).

Antígenos celulares: ejemplos clínicos

Las manifestaciones clínicas típicas de las reacciones tipo II son las citopenias, que reciben diversos

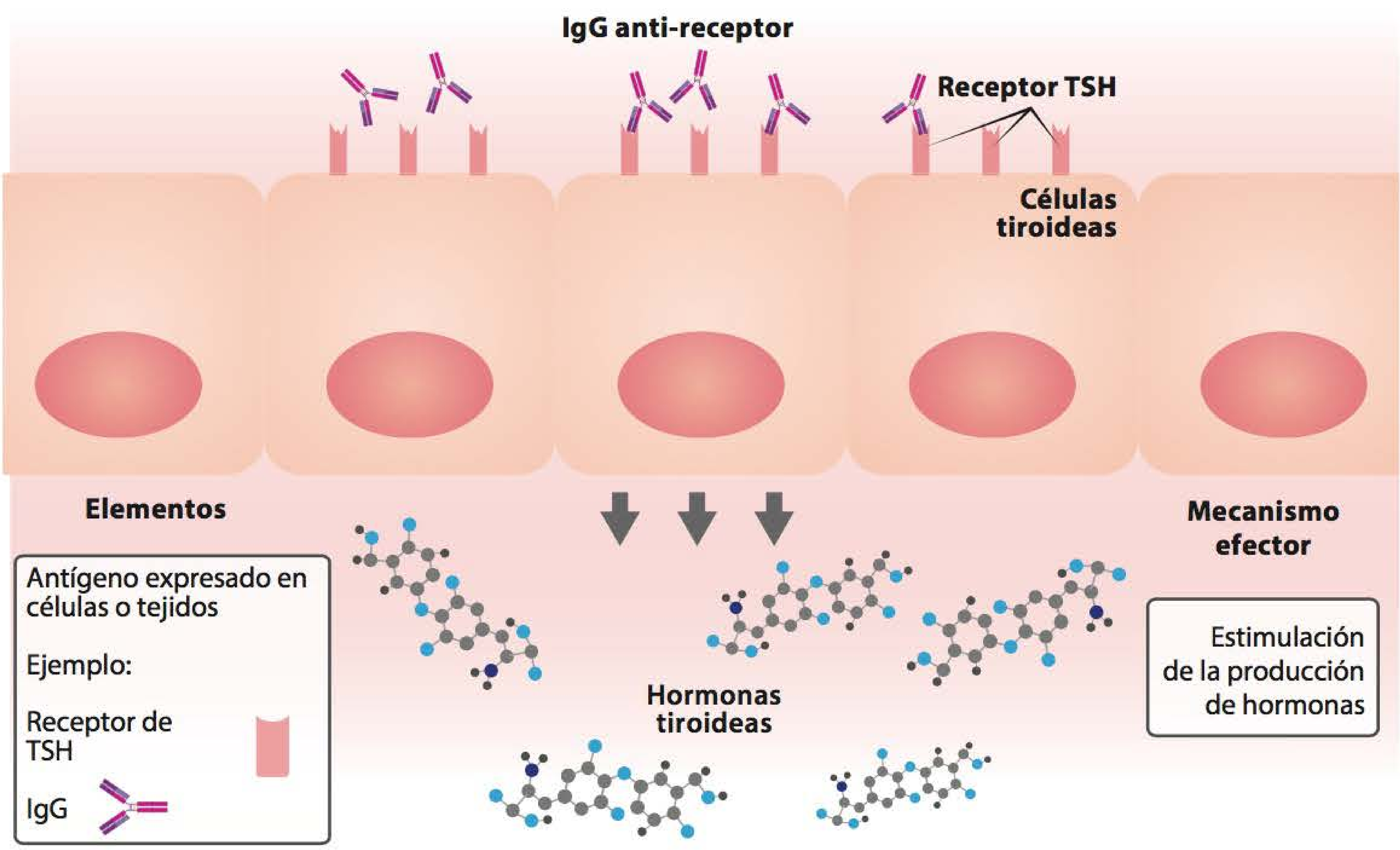


Figura 19-2. Reacciones de tipo II mediadas por anticuerpos estimulantes dirigidos contra receptores hormonales presentes en la superficie de las células
La unión de la IgG a los receptores aumenta la actividad del tejido aun en ausencia de hormonas.

booksmedicos.org

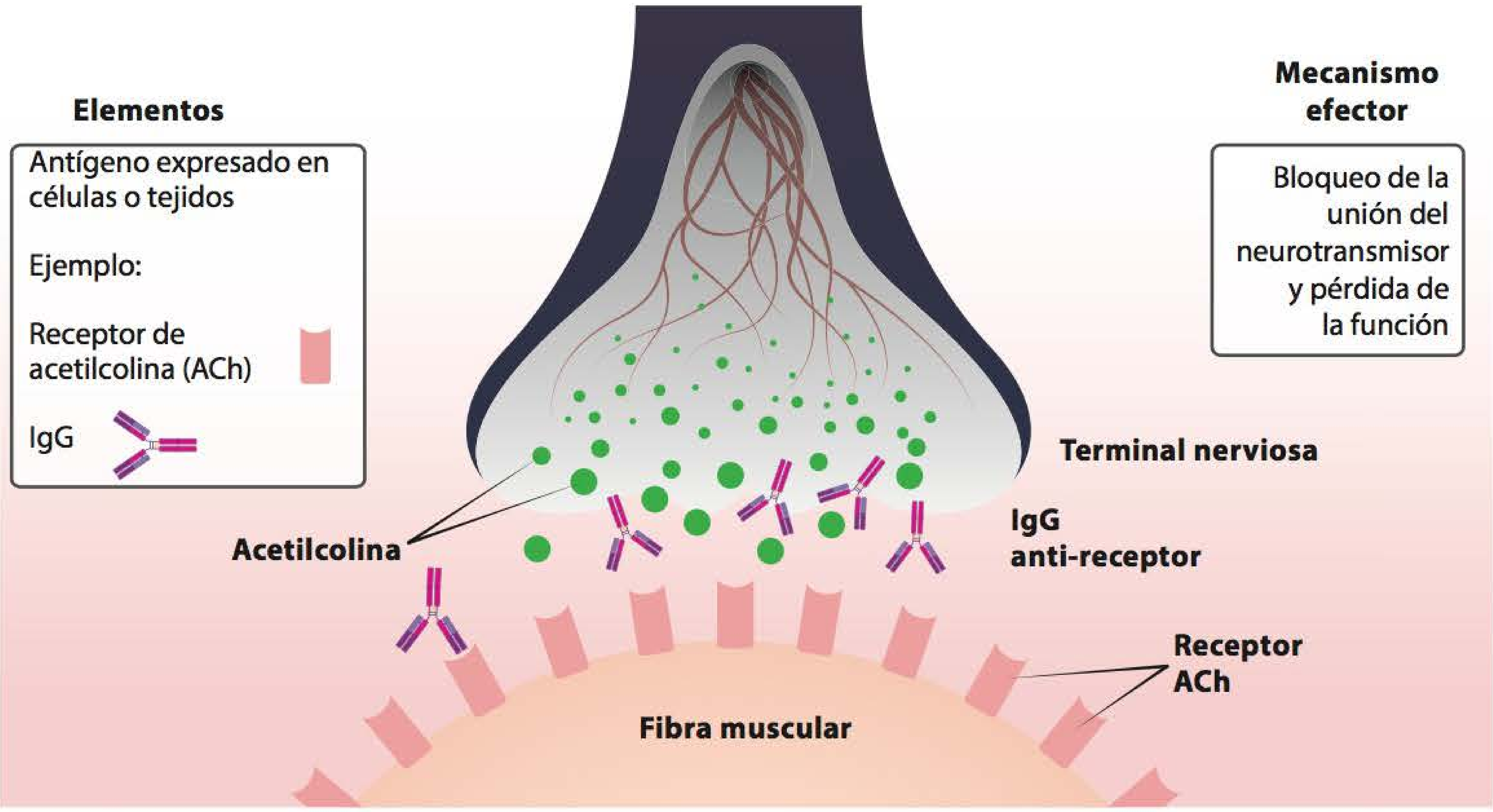


Figura 19-3. Reacciones de tipo II mediadas por anticuerpos bloqueantes que reconocen receptores expresados en la superficie de las células
La unión de la IgG a estos receptores impide la unión del ligando, lo que provoca la pérdida de la función.

nombres de acuerdo con la naturaleza de la célula blanco. Cuando los Ab reaccionan con Ag presentes en los glóbulos rojos (GR) se producen anemias hemolíticas; en el caso de muerte de las plaquetas se producen trombocitopenias, y cuando los Ab reconocen Ag presentes en los neutrófilos se originan las neutropenias.

Anemias hemolíticas inmunes

En las anemias hemolíticas inmunes (AHI), luego de que los Ab de tipo IgG o IgM se unen a Ag presentes en la superficie de los GR, se inicia la destrucción de la célula por medio de la activación del sistema del complemento o del sistema reticuloendotelial. Según el tipo de Ag que induce la producción de Ab, las AHI pueden ser clasificadas como aloinmunes, autoinmunes o inducidas por drogas. En cuanto a la patogénesis de estas anemias, el grado de hemólisis depende de las características del Ac unido y del Ag blanco. Mientras que la lisis de los GR es menor si el Ab es de clase IgG, cuando los Ac son de tipo IgM, la activación del sistema del complemento es mucho más rápida y eficiente en la inducción de la muerte celular.

Anemias hemolíticas aloinmunes

Para el desarrollo de estas anemias el individuo tiene que haber sido expuesto a GR alogénicos, como ocurre durante el embarazo, las transfusiones sanguíneas y los trasplantes de órganos. Un ejemplo representativo es la enfermedad hemolítica del recién nacido o eritroblastosis fetal, en la que los Ab maternos específicos contra Ag presentes en los GR fetales atraviesan la placenta y los destruyen. La patología se desarrolla cuando los GR del feto expresan el Ag Rh (Rh^+) y la madre es Rh negativa (Rh^-). Durante el embarazo con un primer feto Rh^+, la exposición de una madre Rh^- a los GR fetales es insuficiente para activar los linfocitos B y producir Ab específicos. Sin embargo, durante el nacimiento, la separación de la placenta de la pared del útero provoca un marcado aumento de sangre fetal en el cordón umbilical y los GR Rh^+ pueden ingresar a la circulación materna. Estos GR fetales activan los linfocitos B específicos de la madre, lo que provoca su diferenciación a células plasmáticas productoras de Ab, y a linfocitos B de memoria. Los Ac tipo IgM contribuyen a la eliminación de los GR fetales de la circulación materna, pero los linfocitos B de memoria permanecen silentes hasta la aparición de un nuevo embarazo con un feto Rh^+. La activación de las células de memoria en los embarazos posteriores estimula la producción de Ab IgG antiRh, que atraviesan la placenta y dañan los GR fetales. Es posible que una anemia grave o moderada se presente en el feto, algunas veces con consecuencias fatales. El cuadro clínico puede agravarse por la aparición en el cerebro de depósitos

booksmedicos.org

de bilirrubina proveniente de la conversión de la hemoglobina liberada durante la hemólisis.

Incluidas en esta clasificación, las anemias hemolíticas postranfusionales se desarrollan en individuos que han recibido repetidas transfusiones de GR compatibles en el sistema sanguíneo ABO, pero que presentan incompatibilidad frente a otros Ag sanguíneos menores. Esta diferencia antigénica provoca la generación de Ab en el individuo receptor, y la anemia aparece entre dos y seis días posteriores a la transfusión. Los Ag menores con frecuencia responsables de la inducción de Ab son los Rh, Kidd, Kell y Duffy; el isotipo de inmunoglobulina predominante en estas reacciones es IgG. Debido a que la IgG es menos eficiente que la IgM para activar el sistema del complemento, la lisis de los GR transfundidos es incompleta, y la destrucción de las células finalmente ocurre en el compartimiento extravascular durante la remoción por las células del sistema reticuloendotelial, en la que los Ab unidos a los hematíes actúan como opsoninas y favorecen su fagocitosis.

Anemias hemolíticas autoinmunes

La característica distintiva de estas anemias es la presencia de autoanticuerpos dirigidos hacia Ag presentes en los GR propios. Las causas se asocian a fallas en la tolerancia y en los mecanismos inmunorreguladores de la actividad de los linfocitos T y B, más que a defectos en la estructura de los Ag expresados en los hematíes del paciente. Los factores genéticos, las infecciones, los desórdenes inflamatorios y linfoproliferativos y el uso de drogas, entre otros, pueden contribuir a desencadenar la producción de estos autoanticuerpos. En estas anemias, la destrucción de los GR es principalmente extravascular e involucra la fagocitosis mediada por receptores FcγR o CR3. De forma menos frecuente, ocurre hemólisis intravascular producida por una activación eficiente de los mecanismos que conducen a la pérdida de los hematíes.

La característica serológica de los Ab ayuda a diferenciar los distintos tipos de anemias autoinmunes, lo que contribuye a una mejor comprensión de las características clínicas de la enfermedad y de su evolución. Mientras que las subclases de IgG son relativamente pobres activadoras del sistema del complemento, los Ab de las subclases IgG1 e IgG3 son reconocidos con rapidez por el RFcγ presente en diferentes células del sistema reticuloendotelial. Así, los Ab de la subclase IgG3 se unen al FcγR con mayor afinidad que la IgG1 y la IgG2. Esto determina que se requieran 10 veces menos moléculas de IgG3 para iniciar la fagocitosis de los GR. El test directo de las antiinmunoglobulinas humanas (DAT) (descrito por primera vez por Coombs y colaboradores en 1945), permite determinar si los GR de un sujeto han adherido *in vivo* IgG, complemento o ambos. La identificación de GR que han unido pequeñas cantidades de IgG es relevante durante el monitoreo de la progresión clínica de las anemias autoinmunes. En la actualidad se están utilizando otras metodologías más sensibles, como la citometría de flujo, para detectar moléculas de IgG o C3b adheridas a los GR. Además, la detección de autoanticuerpos en el suero de los pacientes por la prueba indirecta de antiglobulina (α-globulina) y la determinación del título de un subtipo particular de IgG puede ser correlacionado con la velocidad de respuesta al tratamiento terapéutico.

Otro aspecto importante en el diagnóstico de este tipo de anemias es la determinación de la amplitud térmica de los autoanticuerpos involucrados en las respuestas, ya que ello permite correlacionar la gravedad de los episodios de hemólisis de los pacientes tras su exposición al calor o al frío. Las anemias autoinmunes por lo general se clasifican según la temperatura a la que se produce la mayor reactividad de los autoanticuerpos. Los autoanticuerpos calientes reaccionan con más fuerza a una temperatura próxima a los 37 °C, y exhiben una afinidad disminuida a una temperatura más baja. Por otro lado, los autoanticuerpos fríos unen GR con más fuerza entre 0 y 4 °C y muestran poca afinidad a la temperatura fisiológica. En otras ocasiones, los pacientes presentan una combinación de autoanticuerpos calientes y fríos. 90% de los pacientes con anemia por Ab fríos presenta el isotipo IgM, que es identificado en el laboratorio por su capacidad de unión a 4 °C. Sin embargo, *in vivo* la IgM puede activar el sistema del complemento y, debido a su tamaño, la aglutinación intravascular es un hecho común. Esta propiedad es responsable de que los Ab tipo IgM también sean conocidos como aglutininas frías. La gravedad de la hemólisis depende de la amplitud térmica, más que de la concentración de IgM en el suero. Estas aglutininas frías pueden ser monoclonales o policlonales, lo cual está asociado a su origen y pronóstico. Las policlonales suelen ser secundarias a procesos infecciosos por bacterias y virus. Las anemias autoinmunes calientes son causadas sobre todo por Ab del isotipo IgG, y la producción de hemólisis se debe a la agregación globular más que a la aglutinación.

Anemias hemolíticas inducidas por drogas

En las anemias hemolíticas inducidas por drogas, los Ab reconocen tanto Ag expresados en el GR como drogas (medicamentos) adsorbidas a la superficie de los GR. Los Ab suelen clasificarse en dos categorías:

booksmedicos.org

drogaindependientes y drogadependientes. Los primeros pueden ser detectados *in vitro* en ausencia del medicamento y tienen, por lo tanto, características *in vivo* e *in vitro* idénticas a las de los autoanticuerpos dirigidos contra los GR. Los segundos sólo interaccionan *in vitro* si el medicamento está presente. Se cree que, en este caso, los Ab están dirigidos hacia epítopos de la droga, sus metabolitos o a la combinación del medicamento con proteínas de membrana de los GR. El conocimiento acerca del número de medicamentos y los mecanismos asociados con este tipo de anemias ha tenido una franca evolución, y se considera que más de 125 sustancias pueden provocarlas. Las drogas responsables corresponden en su mayoría a tres grupos: antimicrobianos (42%), antiinflamatorios (15%) y antineoplásicos (11%). La frecuencia de ciertos medicamentos como agentes causales de estas patologías también ha variado en relación con los cambios en la terapéutica. En la década de 1970, altas dosis de penicilina endovenosa eran responsables de 25% de estas anemias, en tanto que en la década de 1990, las cefalosporinas fueron el agente antibacteriano implicado en 70% de los casos.

El mecanismo involucrado es controversial y aún se desconoce cómo y por qué algunas drogas pueden perturbar el sistema inmunológico y provocar la formación de estos Ab. El ejemplo típico es la metildopa, que puede provocar la inducción de autoanticuerpos en 15% de los pacientes que reciben esta droga, pero sólo 0.5 a 1% de ellos desarrolla anemia. En cuanto a los mecanismos drogadependientes universalmente aceptados, los medicamentos se unen de modo covalente a proteínas de la membrana del GR. Cuando la concentración sérica del medicamento es lo bastante elevada, los hematíes circulantes transportan la droga adherida, un fenómeno que no resulta perjudicial para los GR. Si el individuo posee Ab específicos que reconocen la droga unida a los GR, se unen y promueven la destrucción extravascular mediada por células fagocíticas. El sistema del complemento puede estar involucrado en ciertas ocasiones. Estos Ab pueden ser detectados con facilidad *in vitro* en el suero de los pacientes al enfrentarlo a GR unidos a la droga. Muchas de las drogas que causan manifestaciones agudas, como hemólisis intravascular severa, fallas renales, coagulación intravascular diseminada y muerte, actúan también por otros mecanismos y suelen involucrar Ab drogadependientes que activan el sistema del complemento.

Trombocitopenias inmunes

Las trombocitopenias inmunes (TPI) son desórdenes autoinmunes caracterizados por la acelerada eliminación de plaquetas unidas a autoanticuerpos y por una disminuida producción de las mismas. En el año 1951, en la Universidad de Washington, un audaz experimento aportó la primera evidencia sobre el origen de esta enfermedad. Un estudiante doctoral se inyectó sangre de pacientes con TPI, y después efectuó el mismo procedimiento en voluntarios sanos. En la mayoría de los individuos se observó una reducción en el número de plaquetas, lo que evidenció que esta patología era causada por factores circulantes en la sangre. Más tarde se demostró que el mediador responsable de transmitir la patología es principalmente la IgG sérica. El mecanismo fisiopatológico subyacente es la respuesta dirigida hacia Ag presentes en las plaquetas y en los megacariocitos, entre éstos las distintas glucoproteínas plaquetarias (GP) que actúan como receptor para el fibrinógeno y para el factor de von Willebrand (GP IIb/IIIa), el receptor del factor de von Willebrand y la alfatrombina (GP Ib/IX) o receptor del colágeno del subendotelio vascular (GP Ia/IIa). Se han propuesto diversos agentes que inician este tipo de TPI. Se postula que comienzan por la acción de Ab dirigidos contra una única GP presente en las plaquetas, lo que promueve su eliminación en el bazo. La degradación de las plaquetas por los macrófagos esplénicos provoca la presentación de otros péptidos antigénicos derivados de la proteólisis de las plaquetas, lo que induce el reclutamiento y la activación de linfocitos T y B específicos y estimula la producción de Ab contra otros Ag derivados de éstas. Este fenómeno se llama *diseminación de epítopos* y es la razón por la que la mayoría de los pacientes crónicos posee Ab contra múltiples GP. La comprensión de la base inmunológica de la TPI se ha ampliado en la última década. Aunque se sabe que los linfocitos B producen los autoanticuerpos que reaccionan contra las plaquetas, los linfocitos T tienen un papel crucial para regular la producción de autoanticuerpos en estas patologías. En algunas situaciones, los linfocitos T pueden lisar directamente plaquetas, o suprimir la megacariopoyesis, lo que explicaría por qué algunos pacientes que no responden a la terapia normal dirigida contra los linfocitos B pueden responder a la ciclosporina u otros agentes dirigidos contra los linfocitos T.

Las TPI suelen estar asociadas con infecciones debido al fenómeno de *mimetismo molecular*, por el cual los Ab dirigidos contra un patógeno reaccionan de forma cruzada con las GP, lo que conduce al desarrollo de la patología. De esta forma, las TPI se resuelven una vez que se elimina el Ag que en un inicio promovió la respuesta. En niños con historial de infecciones recientes o pasadas se reportan casos

booksmedicos.org

Recuadro 19-1. Trombocitopenias inmunes

Las trombocitopenias inmunes (TPI) afectan a hombres y mujeres de distintas edades. En pacientes adultos se estima una incidencia de 3.3 por cada 100 mil individuos por año, mientras que en la población infantil la incidencia oscila entre 1.9 y 6.4 por cada 100 mil niños por año. En individuos entre 18 y 65 años, la frecuencia es más alta en mujeres que en hombres. En el espectro de las TPI, 20% son secundarias a desórdenes autoinmunes, linfoproliferativos, infecciones y procesos posvacunales.

El diagnóstico se basa en el historial médico del paciente, su examen físico, hemograma, recuento sanguíneo completo, evaluación del extendido hematológico y recuento de reticulocitos. Estos estudios son complementados, entre otros, por la búsqueda de agentes infecciosos como *H. pylori*, HIV y HCV vinculados a la inducción de Ab contra las glucoproteínas plaquetarias (GP), Ab contra GP, niveles de trombopoyetina, plaquetas reticuladas y pruebas de coagulación.

La terapia no es recomendada a menos que el recuento plaquetario alcance valores inferiores a 3010^9/L o cuando las hemorragias son excesivas. La transfusión de concentrado de plaquetas resulta efectiva para recuperar su número, pero expone al paciente a agentes infecciosos, reacciones alérgicas y aloinmunización. También son utilizados la inmunoglobulina intravenosa y los glucocorticoides. Los nuevos enfoques terapéuticos incluyen el uso de rituximab®, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD20, cuyo mayor efecto es la eliminación de linfocitos B normales y el decremento de la producción de los autoanticuerpos dirigidos contra las plaquetas. Por lo regular los tratamientos para las TPI estaban dirigidos a suprimir la producción de autoanticuerpos o a inhibir la destrucción de las plaquetas opsonizadas por parte de los macrófagos. Sin embargo, algunos pacientes presentan una producción plaquetaria defectuosa más que una destrucción acelerada de las mismas. Además, los pacientes con TPI presentan niveles plasmáticos disminuidos de trombopoyetina, la hormona que regula la producción plaquetaria mediante la unión y activación del receptor presente en la membrana del megacariocito. Por ello, el desarrollo de trombopoyetinas recombinantes condujo a la primera generación de estimulantes exógenos de la trombopoyesis. La aparición de Ab capaces de reaccionar con la trombopoyetina endógena constituyó el principal efecto adverso en los pacientes, y determinó la suspensión de estos tratamientos. Hace poco, la Food and Drug Administration de Estados Unidos aprobó la segunda generación de miméticos de la trombopoyetina, como romiplostim y eltrombopag. El primero consta de dos fragmentos Fc de IgG1 ligados a un dominio peptídico que contiene cuatro sitios de unión al receptor de trombopoyetina que inducen la activación de las vías de JAK-STAT y MAP quinasas, y promueven la producción plaquetaria. El eltrombopag es una pequeña molécula no peptídica que se une al dominio de transmembrana del receptor de trombopoyetina, lo que induce su activación intracelular. Mientras que el romiplostim se administra por vía endovenosa, el eltrombopag se utiliza por vía oral. Ambos agonistas son empleados en terapias de mantenimiento y pocos pacientes son capaces de discontinuar el tratamiento con resultados favorables.

de TPI. En adultos, las infecciones por los virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y el virus de la hepatitis C (HCV), y el *Helicobacter pylori* han sido reportadas en un alto porcentaje de pacientes. En la patogénesis de las TPI asociadas con el HCV se involucra la activación de linfocitos B y la reactividad cruzada de los Ab con la GPIIIa. La casuística refiere que 20% de las TPI está asociado con la infección por este virus. En el caso de la infección por HIV, además de la destrucción de plaquetas y megacariocitos causados por el virus, se detectaron Ab con capacidad de unión a un epítope lineal de la GPIIIa (aminoácidos 44 al 66). Con respecto al *H. pylori*, su papel en la inducción de esta patología ha cobrado relevancia recientemente, y un subconjunto de las TPI se asocia con la presencia de esta bacteria. El antígeno bacteriano CagA (gen asociado con la citotoxina A) está involucrado en la inducción de la reactividad cruzada. La eliminación de *H. pylori* no siempre mejora el curso de la TPI; se cree que esto se debe al hecho de que en distintas regiones del mundo se encuentran cepas de *H. pylori* que expresan variantes antigénicas distintas.

También ocurren formas agudas de TPI luego de la vacunación. La evidencia más convincente deriva de niños inmunizados con la vacuna triple viral contra sarampión, paperas y rubéola, o bien después de inmunizaciones con vacunas dirigidas contra los

booksmedicos.org

virus de la hepatitis A y B, así como la triple bacteriana contra difteria, tétanos y tos ferina. Aunque los Ag microbianos incorporados en las vacunas desempeñarían un papel importante en la inducción de la TPI, los adyuvantes incluidos en su formulación (p. ej., alumbre [sal de alumnio]) podrían ser potentes iniciadores de la respuesta inmunológica. Otras causas secundarias para el desarrollo de TPI son los desórdenes autoinmunes y linfoproliferativos, tales como el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome antifosfolípido y la leucemia linfocítica crónica.

Antígenos tisulares: ejemplos clínicos

Síndrome de Goodpasture

En este caso, el mecanismo de la hipersensibilidad tipo II es desencadenado por Ab, que reconocen Ag expresados en tejidos. El síndrome de Goodpasture es una enfermedad autoinmune organoespecífica, mediada por Ab dirigidos contra la membrana basal glomerular (MBG). La patología se caracteriza por una falla renal aguda provocada por glomerulonefritis, con frecuencia asociada con alteraciones pulmonares. En su forma más compleja presenta una mortalidad de 80% y una sobrevida de 6 meses, a consecuencia de hemorragia alveolar difusa e insuficiencia renal.

En la membrana basal del pulmón y en la MBG abunda el colágeno tipo IV, que está conformado por una triple hélice de cadenas alfa 3, 4 y 5 que presentan un dominio globular terminal de tipo no colágeno (NC1 y NC2). En condiciones fisiológicas, la porción NC1 del dominio alfa 3 (alfa 3[IV]NC1) es un *epítopo críptico* protegido por el plegamiento de las hélices alfa 3, alfa 4 y alfa 5. Se cree que los daños en la MBG conducen a su exposición y al inicio de la respuesta autoinmune. El suero de los pacientes con síndrome de Goodpasture presenta elevada reactividad frente al fragmento alfa 3[IV]NC1; estudios realizados con colágeno tipo IV recombinante han corroborado la participación de este epítopo.

La estructura de la MBG es similar a la de otras membranas basales; sin embargo, debido a las características del endotelio fenestrado de los capilares glomerulares, la MBG y el nuevo epítopo expuesto son accesibles a los Ab circulantes. El hallazgo patognomónico de este síndrome es la presencia en la biopsia renal de los pacientes de autoanticuerpos dirigidos contra la MBG, dispuestos en forma lineal e identificados por una inmunofluorescencia directa. La principal subclase de anticuerpo involucrada en esta patología es la IgG1; el daño tisular mediado por los Ab ocurre luego de la activación del sistema del complemento y la activación por medio de los FcγR en los neutrófilos y macrófagos reclutados al tejido.

Hipersensibilidad tipo III mediada por complejos inmunes

Tipos de antígenos involucrados en la hipersensibilidad tipo III

En las reacciones de hipersensibilidad tipo III el Ag es soluble y se forman agregados llamados complejos inmunes (CI) que están compuestos por varias moléculas de Ab y Ag solubles poco degradados. Estos CI se depositan en sitios y tejidos particulares y estimulan la activación en cascada del sistema del complemento, un evento central en la respuesta inmunológica efectora contra distintos Ag. La activación del complemento es estimulada tanto por moléculas presentes en la circulación en etapas tempranas de la respuesta, como por Ab derivados de la respuesta inmunológica adaptativa, luego de varios días de exposición al Ag. La activación del complemento por la vía clásica (dependiente de Ab), la vía alterna (dependiente de properdina) o la vía de la lectina resulta en la formación del MAC y en la generación y liberación de factores proinflamatorios potentes que reclutan y activan leucocitos, por ejemplo las anafilatoxinas C3a y C5a, o bien el componente C3b que actúa a modo de opsonina (Figura 19-4). Estos fragmentos activan un amplio número de receptores en células de respuesta inmunológica innata o adaptativa, y tienen un papel crucial en la regulación de la patogénesis de enfermedades mediadas por CI, como se ha demostrado al utilizar ratones deficientes en C3 y C5. El C5a es un fragmento proteolítico de C5 generado por la convertasa C5 de alta afinidad, que resulta de la formación del complejo molecular C3b con C4b y C2a. Otras enzimas independientes del sistema del complemento, entre éstas la trombina o la elastasa de neutrófilos y macrófagos, pueden tener actividad convertasa C5 y, por ello, generar C5a de manera independiente de C3. La anafilatoxina C5a induce la quimiotaxis de macrófagos, granulocitos, mastocitos, células dendríticas y linfocitos B, y modula la función de estas células por medio de la regulación diferencial de ciertos receptores activadores e inhibidores.

Los CI ricos en IgG son eliminados en forma continua por células fagocíticas mediante dos mecanismos principales que involucran receptores del complemento y FcγR. En el primer caso, los CI se unen al receptor 1 del complemento (CD35 o CR1) que reconoce el fragmento C3b y se expresa en los

booksmedicos.org

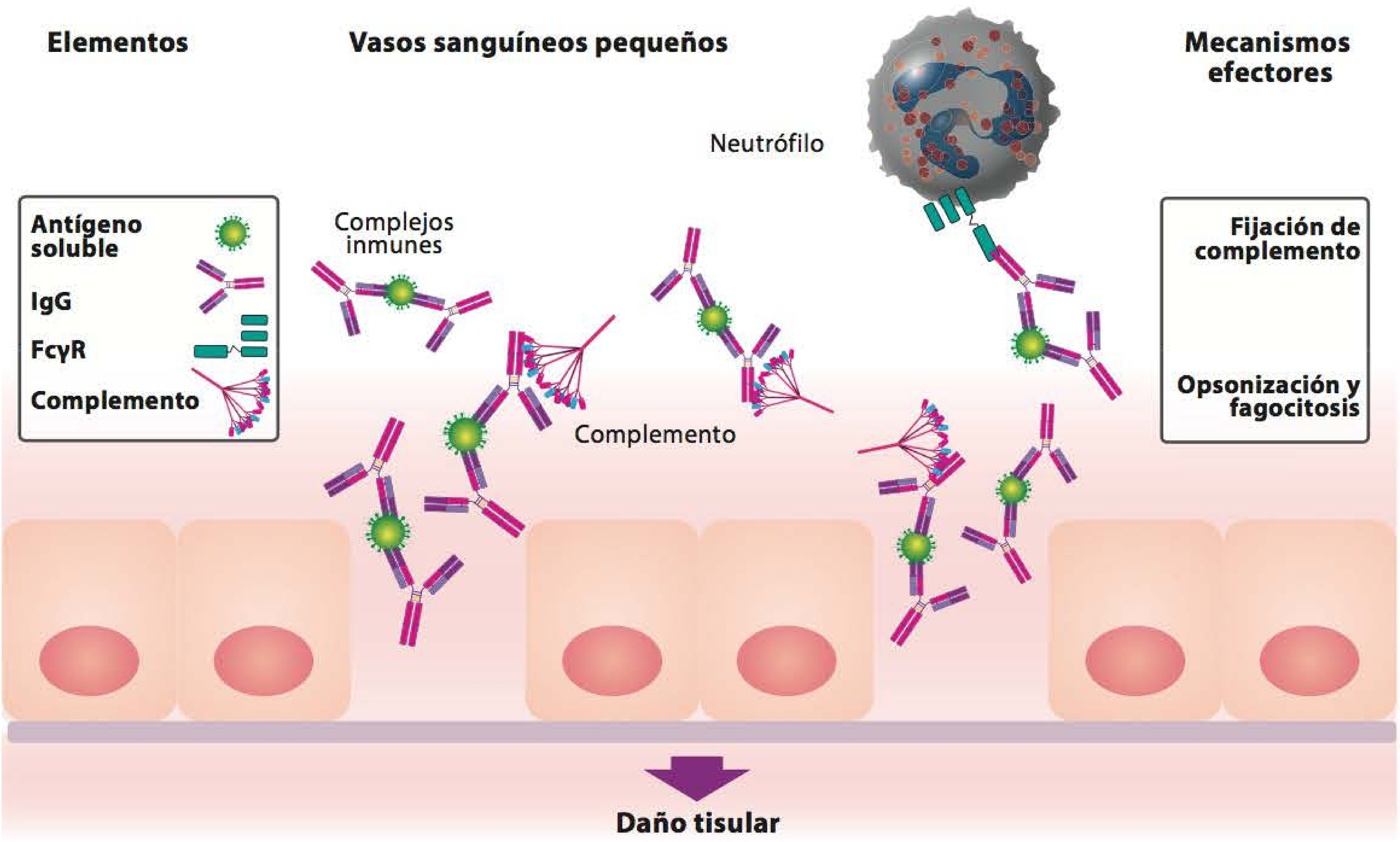


Figura 19-4.
Representación esquemática de los mediadores y los mecanismos efectores que participan en las reacciones de hipersensibilidad tipo III

eritrocitos. Los GR transportan los CI al hígado o bazo para su degradación por fagocitos y, por su abundancia, representan una importante fuente de eliminación de CI. Otras células involucradas en la respuesta inmunológica (p. ej., neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas) coexpresan los receptores del complemento y los FcγR, a través de los cuales se estimulan respuestas inflamatorias efectoras. Cuando hay exceso de Ag, los CI son de menores dimensiones y, en este caso, son retenidos en las paredes de los vasos, en donde pueden activar leucocitos que expresan los FcγR. El daño en estas reacciones surge de la liberación de enzimas líticas de los neutrófilos durante la fagocitosis de los CI.

De acuerdo con la afinidad para la IgG, la distribución y las funciones de los FcγR se clasifican en cuatro grupos: FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16) y el recientemente identificado FcγRIV. Estos receptores tienen un papel central en la regulación de la respuesta inmunológica, ya que la activación de los mismos desencadena cascadas intracelulares que pueden modular las respuestas efectoras. Así, los FcγRI y FcγRIII estimulan las células de la respuesta inmunológica por medio de un motivo de activación intracelular basado en tirosina (ITAM). Las señales de activación mediadas por los ITAM estimulan cascadas oxidativas, liberación de citocinas, fagocitosis por los macrófagos, ADCC mediada por las células NK y desgranulación de los mastocitos. En contraste, los FcγRIIB contienen motivos inhibidores basados en tirosina (ITIM) que inducen la atenuación de estas mismas respuestas inflamatorias. Estas dos vías de regulación coexisten en las células de la inmunidad innata y, por lo tanto, los FcγR pueden afectar la magnitud de la inflamación mediada por CI amplificando *in vivo* respuestas inmunológicas normales o patológicas. Tales señales también pueden cooperar en el desarrollo de linfocitos B autorreactivos, su diferenciación a células plasmáticas, o la producción de autoanticuerpos. De hecho, la proporción de FcγR activadores/inhibidores es baja en los tejidos homeostáticos normales y se eleva en microambientes inflamatorios. Estudios realizados con animales genéticamente modificados han evidenciado la importancia funcional de FcγR en la inflamación mediada por CI: los ratones deficientes en FcγR o en la cascada de activación de éstos son resistentes a una amplia gama de reacciones de hipersensibilidad tipo III, como vasculitis, glomerulonefritis y reacción de Arthus en la piel. Por el contrario, los ratones deficientes en FcγIIRB presentan respuestas inflamatorias mediadas por CI de mayor magnitud.

Otro factor que puede afectar la gravedad de una respuesta inflamatoria mediada por FcγR es la pre-

booksmedicos.org

Recuadro 19-2. Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de reacción de hipersensibilidad tipo III. En esta patología el autoantígeno principal es la cromatina que proviene de células apoptóticas y necróticas, incluidas las trampas extracelulares de los neutrófilos (NET). La apoptosis puede ser inducida por factores intrínsecos (daño del DNA) o extrínsecos (unión de Fas ligando al receptor Fas). Una característica de la apoptosis es la fragmentación de la cromatina y la segregación de vesículas apoptóticas que contienen autoantígenos. Es decir, durante la apoptosis y la necrosis se liberan y exponen al sistema inmunológico autoantígenos que normalmente son inaccesibles. Éstos, a su vez, pueden ser fragmentados por caspasas y endonucleasas, o pueden ser modificados por la incorporación de residuos acetilo, fosfato, metilo, ubiquitina, citrulina o moléculas de ADP o glutamina al DNA. Estos neoantígenos pueden facilitar la ruptura inicial de la tolerancia. Se ha demostrado que los pacientes con LES poseen autoanticuerpos contra DNA con las modificaciones enumeradas y presentan elevados niveles de autoanticuerpos varios años antes de la manifestación de la enfermedad, lo que indica una alteración temprana de la tolerancia.

Por lo regular, las células fagocíticas profesionales (como macrófagos, linfocitos B y células dendríticas) eliminan con rapidez las células apoptóticas en un proceso en el cual el complemento es crucial. La importancia del sistema del complemento en la eliminación de CI se pone de manifiesto con la deficiencia genética del iniciador de la vía clásica C1q, que predispone en gran medida al LES. Otras deficiencias o mutaciones en proteínas de la vía clásica (como C1r, C1s, C4 y C2) también aumentan el riesgo, aunque en menor medida en comparación con C1q. El desarrollo de LES en pacientes deficientes en C1q se atribuye a una reducida capacidad de remover células apoptóticas, ya que la C1q es una opsonina relevante. Sin embargo, han surgido nuevas funciones para la C1q y otras proteínas del complemento. Los Ab contra C3 pueden unirse a la opsonina C3b unida a las células apoptóticas y, de ese modo, prevenir la fagocitosis.

Los tratamientos actuales tienen como objetivo restablecer el equilibrio en un sistema inmunológico mal regulado. Los agentes que se están utilizando en la actualidad incluyen medicamentos antiinflamatorios (aspirina, metotrexato), antimaláricos (hidroxicloroquina) y varios inmunosupresores (corticoides, micofenolato mofetilo o azatioprina). La FDA aprobó en 2011 un agente biológico para el tratamiento del LES. La droga es belimumab, que actúa eliminando la citocina de los linfocitos B, llamada factor de estimulación de linfocitos B (BLyS), lo que ocasiona la apoptosis de los linfocitos B autorreactivos. El belimumab es el primer medicamento nuevo aprobado en la lista limitada de medicamentos para tratar el LES en más de 50 años.

sencia de residuos de ácido siálico en la región Fc de la IgG. Estos residuos reducen la afinidad de la unión a los FcγR al atenuar la actividad proinflamatoria de la IgG presente en los CI. En cambio, por ejemplo, la reducción de los residuos de ácido siálico luego de la exposición a Ag durante los procesos infecciosos cambia el perfil de la respuesta inmunológica antiinflamatoria a proinflamatoria mediante la participación diferencial de los FcγR sobre las células efectoras.

Si bien en todas las respuestas humorales se forman CI, el potencial patogénico de los mismos depende del isotipo de Ab involucrado, el tamaño del agregado y la afinidad del Ab que forma el complejo. ¿Por qué los CI inducen respuestas inflamatorias? Las respuestas estimuladas por CI se han estudiado ampliamente en distintos animales y en época reciente se utilizan ratones transgénicos como modelos de diversas enfermedades autoinmunes. Los FcγR y los factores del complemento (en especial la anafilatoxina C5a) son efectores dominantes en el proceso. Los CI se depositan en los vasos sanguíneos pequeños en muchos tejidos y órganos como la piel, el riñón y los nervios. Si bien el depósito de proteínas del complemento es común en sitios de inflamación, los mecanismos por los cuales los CI inician la inflamación todavía no se entienden del todo.

Subtipo de hipersensibilidad tipo III: local y sistémica

Cuando los fenómenos son locales y tienen lugar en la piel, la hipersensibilidad se llama reacción de Arthus, en la que los CI se unen a los FcγRIII de mastocitos o leucocitos. La subsecuente activación del

booksmedicos.org

complemento y la liberación de C5a promueven el reclutamiento de otras células de la circulación. La examinación microscópica de los tejidos afectados por la reacción muestra neutrófilos adheridos al endotelio vascular o migrando en el tejido al sitio de depósito de los CI. Con el progreso de la reacción se forma edema por acumulación de fluido y eritema. La gravedad varía desde un hinchamiento suave y enrojecimiento a necrosis. Una reacción de Arthus típica ocurre al cabo de 4 a 8 horas.

Cuando los fenómenos son generalizados o sistémicos se habla de *enfermedad del suero*; en este caso los CI se forman por exceso de un Ag extraño pobremente degradado. A lo largo de la historia ocurrieron reacciones generalizadas después de la administración de sueros heterólogos preparados para neutralizar toxinas, por ejemplo los sueros antitetánico o antidiftérico obtenidos en caballos. En estos casos, el individuo receptor desarrolla Ab contra las proteínas extrañas del suero, y estos Ab forman CI con los Ag extraños. En general, la enfermedad del suero es autolimitante, ya que los CI fijan el complemento y son removidos por leucocitos mediante distintos receptores. Cuando el Ag persiste ocurre el depósito de los CI con efectos patológicos. Este fenómeno tiene lugar cuando los mecanismos efectores de la respuesta inmunológica no eliminan por completo la fuente de Ag. Es el caso de un agente infeccioso que replica produciendo la reposición continua de moléculas y la formación de los CI, como en la endocarditis bacteriana subaguda o en la hepatitis viral crónica.

Modelos animales

El modelo estándar para estudiar enfermedades con respuesta inflamatoria mediada por CI es la reacción de Arthus. En la descripción original en 1903, se inyectó suero de caballo de manera repetida por vía intradérmica en un conejo, lo que resultó en edema, hemorragia e infiltración de neutrófilos en la piel. Por su facilidad y reproducibilidad, el modelo experimental más utilizado es el de la reacción de Arthus pasiva inversa que consiste en administrar el Ab (de ahí que sea pasiva) en el sitio donde se desea desarrollar la respuesta inflamatoria; el Ag se aplica por vía intravenosa inmediatamente antes o después de la inyección de Ab.

Para el desarrollo de la reacción de Arthus se requiere la activación del complemento, y en especial la liberación de la anafilatoxina C5a, su interacción con el receptor y la activación del FcγR de la IgG en células inflamatorias (como las células cebadas). Además, la acumulación de neutrófilos y células cebadas es necesaria para la progresión del daño tisular mediado por CI, con producción de edema y hemorragia. El reclutamiento leucocitario es clave en la respuesta inflamatoria y está regulado por la acción cooperativa de moléculas de adhesión presentes en endotelios y leucocitos, entre otras la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 o CD54. Esta proteína pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas y se expresa constitutivamente en la superficie de los endotelios, pero aumenta luego de la activación del endotelio por citocinas o endotoxinas. Experimentos en ratones deficientes (ICAM-$1^{-/-}$) han mostrado el papel fundamental de esta molécula en la reacción de Arthus, ya que en su ausencia se observa una franca disminución en el infiltrado de neutrófilos y mastocitos. Otras moléculas como VCAM-1 participan complementando la función de ICAM-1. Hace poco se demostró también la participación en la hipersensibilidad tipo III de la fractalquina (CX3CL1), una quimiocina involucrada en la adhesión y migración de leucocitos y de su receptor (CX3CR1). Así, el edema inducido por CI y la hemorragia están muy reducidos en ratones CX3CR$1^{-/-}$ que son deficientes en este eje, en comparación con los ratones normales. La acumulación de neutrófilos y mastocitos en la piel y el peritoneo es menor durante la reacción de Arthus. Es importante destacar que el menor número de células infiltrantes se correlaciona con una marcada reducción en los niveles de citocinas inflamatorias en la piel (como TNF-α e IL-6) y el lavado peritoneal después de 4 a 8 horas. Así, el eje CX3CL1-CX3CR1 regula la infiltración de neutrófilos y mastocitos y, por ende, la producción de citocinas en la reacción de Arthus. Debido a que el TNF-α liberado por los mastocitos, neutrófilos y monocitos reclutados induce, a su vez, la expresión de CX3CL1 en células endoteliales, las propias células infiltrantes amplifican el reclutamiento por medio de la interacción CX3CL1-CX3CR1, para completar un ciclo de regulación positivo. De hecho, las células que expresan TNF-α se diseminan alrededor de las células CX3CL1^{+}. El endotelio es el primer obstáculo para la transmigración de leucocitos y sirve como puerta de entrada para controlar la extravasación en los sitios de inflamación. La CX3CL1 producida por el endotelio podría actuar a manera de un portero al controlar el acceso de leucocitos de la sangre que expresan CX3CR1 y promueven su extravasación hacia el tejido. La expresión de CX3CL1 es de escasa a nula en el endotelio de la piel normal. Por el contrario, en una reacción de Arthus cutánea, en los sitios de la inflamación se detectan altos niveles de CX3CL1.

Las plaquetas también participan en el daño en las reacciones de hipersensibilidad tipo III, ya que forman agregados con los leucocitos asociados a CI y

booksmedicos.org

secretan quimiocinas que amplifican el reclutamiento de leucocitos en la piel. Las plaquetas circulan por lo regular en un estado quiescente, y la activación prematura es inhibida por mediadores liberados por las células endoteliales intactas. La disfunción de los endotelios provoca una mayor activación de las plaquetas con aumento de la adhesión y agregación, mayor interacción entre leucocitos y plaquetas, y liberación de factores plaquetarios que desempeñan un importante papel proinflamatorio. Estos agregados dependen de la interacción de P-selectina sobre las plaquetas con la glucoproteína PSGL-1, presente en los leucocitos.

Enfermedades secundarias al depósito de complejos inmunes

Tanto en modelos murinos como en pacientes con LES la eliminación del material apoptótico por los fagocitos es poco eficiente. El deterioro de los mecanismos de eliminación produce una mayor acumulación de células y restos apoptóticos. Los CI de Ab dirigidos contra el DNA y las histonas se depositan en el filtro de los capilares glomerulares, lo que inicia una glomerulonefritis grave por activación del sistema del complemento, con daño tisular que conduce a la nefritis lúpica (NL).

Se sabe que el depósito de CI que contiene antiDNA de doble cadena (dsDNA) es el factor principal de la inflamación renal en LES murino y humano. La mayoría de Ab eluídos de riñones nefróticos es de tipo IgG reactivos contra componentes de la cromatina, entre éstos: nucleosomas, dsDNA e histonas. No obstante, se han encontrado Ab que reconocen Ag no derivados de la cromatina.

En cepas de ratones que desarrollan lupus de forma espontánea (como la progenie de la cruza NZBxNZW), la nefritis se desarrolla en dos etapas: en la fase inicial ocurre el depósito de IgG-cromatina en la matriz mesangial. Este fenómeno coincide con la detección temprana de Ab alfa-dsDNA en suero y con nefritis moderadas o sin manifestaciones clínicas. En etapas más tardías se produce el depósito de fragmentos de cromatina de mayor tamaño, lo que se asocia con una franca reducción en la expresión y actividad de la DNAsa I renal, una nucleasa dominante en este órgano. La menor actividad enzimática reduce la fragmentación de la cromatina y favorece que fragmentos mayores sean retenidos y se acumulen en la membrana basal glomerular, con activación del complemento y daño de la integridad glomerular. Se ha propuesto que la unión de fragmentos a la membrana glomerular puede estar facilitada por metaloproteasas de la matriz, cuya expresión se incrementa en procesos inflamatorios. Un hallazgo remarcable es que la expresión de la DNAsa I renal se reduce estrictamente en la etapa final, durante la nefritis membranoproliferativa. Además, el análisis de varias nucleasas ha mostrado que la DNAsa I es la única nucleasa que disminuye en el riñón, en tanto que sus niveles no se modifican en el bazo o en el hígado.

No se conoce con exactitud la contribución de los Ab alfa-dsDNA al mecanismo patogénico, ya que muchos individuos los poseen y no presentan manifestaciones clínicas. Una posibilidad es que sólo sean patogénicos aquellos Ab que se unen a Ag glomerulares, o bien, a fragmentos de cromatina retenidos y expuestos en los glomérulos. Es decir, los alfa-dsDNA pueden ser considerados no patogénicos en ausencia de cromatina expuesta, mientras que la cromatina expuesta representa un epifenómeno estructural en ausencia del Ab alfa-dsDNA.

El C1q, la primera proteína de la vía clásica del complemento, puede acoplarse a una amplia gama de ligandos, incluidos Ab, priones, lípido A, fibrillas del betaamiloide, lipopolisacáridos (LPS), fosfolípidos (PL), DNA, células apoptóticas y algunos mediadores de fase aguda. El C1q está involucrado en los procesos claves de la activación de la vía clásica del complemento para depurar CI y neutralizar patógenos. La activación de este complejo sistema resulta clave para mantener la tolerancia inmunológica mediante la remoción de células apoptóticas tempranas, lo que evita la liberación de sus contenidos intracelulares y reduce la inflamación y la adhesión celular. Se ha purificado IgG alfa-C1q de pacientes con NL que reconocen C1q unido a células en apoptosis temprana *in vitro*. La unión de la IgG a C1q reduce la fagocitosis de estas células, lo cual sugiere que estos autoanticuerpos pueden interferir con la actividad biológica de C1q. En este sentido, el desarrollo de glomerulonefritis en pacientes con LES se correlaciona con la presencia de autoanticuerpos nefritogénicos, como los Ab alfa-C1q encontrados en individuos con NL activa y asociados tanto con el compromiso renal como con la exacerbación de la NL.

En algunos reportes se ha demostrado histológicamente una reacción de Arthus asociada con el tratamiento de pacientes con insulina bovina o porcina, y hace poco en pacientes tratados con insulina recombinante humana. En uno de los casos, el paciente mostró un severo brote de nódulos púrpura con comezón y dolor en brazos y piernas. El Prick test y RAST para insulina fueron negativos; en una biopsia de piel de una lesión de cuatro días se observó infiltración intersticial perivascular superficial y profunda con neutrófilos y eosinófilos, disrupción de la pared vascular y necrosis fibrinoide. En la lesión se detectó IgG y factor

booksmedicos.org

C3 que llevaron al diagnóstico de vasculitis leucocítica clásica, que se desarrolla por la formación y el depósito de CI en las paredes de pequeños vasos y es frecuente en enfermedades sistémicas como desórdenes mieloproliferativos, cirrosis biliar primaria, infecciones virales o endocarditis bacterianas.

También se ha detectado hipersensibilidad tipo III luego de la administración de *insulina detemir*, un análogo de insulina soluble de acción prolongada que se obtiene por tecnología de DNA recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. La insulina detemir difiere de la insulina humana en que la treonina en posición 30 de la cadena B ha sido eliminada y se ha añadido una cadena de ácido graso de 14 carbonos en el aminoácido 29 de la cadena B.

La Tabla 19-1 resume algunos ejemplos de enfermedades por reacciones de hipersensibilidad tipos II y III.

Tabla 19-1. Ejemplos de enfermedades mediadas por anticuerpos (reacciones de hipersensibilidad tipos II y III)

Reacción de hipersensibilidad	Patología
Tipo II	• Anemias hemolíticas inmunes • Eritroblastosis fetal • Trombocitopenias inmunes • Vasculitis producida por ANCA (anticuerpo anticitoplasma del neutrófilo) • Pénfigo vulgar • Síndrome de Goodpasture • Miastenia gravis • Enfermedad de Graves
Tipo III	• Lupus eritematoso sistémico • Poliarteritis nudosa • Artritis reactiva • Enfermedad del suero

Resumen

La respuesta inmunológica es el resultado de la acción coordinada de numerosas células y moléculas. Una respuesta excesiva se denomina hipersensibilidad o alergia y puede deberse a distintos mecanismos. En la década de 1960 se propuso la clasificación de estas respuestas en cuatro grupos: I, II, III y IV. Las reacciones de hipersensibilidad tipo II están mediadas por anticuerpos (Ab) de los isotipos IgG o IgM que reconocen antígenos (Ag) presentes en las superficies celulares o tejidos del propio individuo (autoantígenos), de otro individuo (aloantígenos), o bien Ag extraños (como ciertos fármacos). Cuando el Ab se une a su Ag específico, la porción Fc experimenta cambios conformacionales que promueven la interacción con componentes del complemento. Así se inicia la activación de este sistema de proteínas del suero que provoca el ensamblado de fragmentos de proteólisis en una estructura macromolecular llamada complejo de ataque a la membrana (CAM), capaz de la disrupción de la membrana de la célula blanco. Si el isotipo de Ab no activa el complemento, se puede unir a receptores de la cadena pesada γ (FcγR) presentes en células fagocíticas que los remueven de la circulación. Esto ocurre en las anemias hemolíticas y las trombocitopenias inmunes. Otro mecanismo involucrado es la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), por el cual células con potencial citotóxico e inflamatorio que expresan FcγR interaccionan con el fragmento Fc del Ab unido a su correspondiente Ag. De esta forma, las células se vuelven metabólicamente más activas y aumentan el contenido de enzimas lisosomales y especies reactivas del oxígeno, lo que conduce a la injuria. Un ejemplo típico es el síndrome de Goodpasture.

booksmedicos.org

En otras ocasiones los Ab se unen a receptores de células y provocan anomalías funcionales, al estimular su actividad o bloquear su función, como en la miastenia gravis. Las reacciones tipo III están mediadas por complejos inmunes (CI) formados por Ag solubles poco degradados y varias moléculas de Ab. Los CI ricos en IgG son eliminados de modo continuo por células fagocíticas a través de receptores del complemento (CD35 o CR1) y los FcγR. Cuando los CI no se eliminan en forma adecuada por fagocitosis en el bazo u otros órganos linfoides (o si hay exceso de Ag y los CI son de menores dimensiones) se depositan sobre las paredes de los vasos sanguíneos, en la piel o las articulaciones y activan el sistema del complemento, al reclutar leucocitos que expresan el FcγR. La liberación de enzimas líticas de los neutrófilos durante la fagocitosis de los CI produce el daño. Los FcγR se clasifican en FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16) y FcγRIV según su afinidad por la IgG, su distribución y sus funciones. La activación de estos receptores desencadena cascadas intracelulares que pueden estimular o atenuar las respuestas efectoras. Si bien en todas las respuestas humorales se forman CI, el potencial patogénico de los mismos depende del isotipo de Ab involucrado, el tamaño del agregado y la afinidad del Ab que forma el complejo.

Cuando los fenómenos son locales y tienen lugar en la piel, la hipersensibilidad se conoce como reacción de Arthus, en la que los CI se unen al FcγRIII de mastocitos o leucocitos. Si los fenómenos son generalizados o sistémicos se habla de enfermedad del suero.

Lecturas sugeridas

Chaudhary RK, Das SS. Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. *Asian J Transfusion Science*. 2014;8(1):5-12.

Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Analss of the Rheumatic Disease*. 2014;73(9):1601-1606.

Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2013;27(3):495-520.

Morimura S, Sugaya M, Sato S. Interaction between CX-3CL1 and CX3CR1 regulates vasculitis induced by immune complex deposition. *The Amercian Journal of Pathology*. 2013;182(5):1640-1647.

Rekvig OP, Van der Vlag J. The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. *Seminars in Immunopathology*. 2014;36(3):301-311.

booksmedicos.org

Capítulo 20

Hipersensibilidad tipo IV

ROGELIO HERNÁNDEZ PANDO • ESTELA ISABEL BINI BONOMINI

INTRODUCCIÓN

Contenido del capítulo

Reacción a la tuberculina
Inflamación granulomatosa
Formación de granulomas
Fenómeno de Koch
Dermatitis por contacto
Subtipos de hipersensibilidad tardía
Lecturas sugeridas

La hipersensibilidad tardía o, de acuerdo con la clasificación de Coombs y Gell, hipersensibilidad tipo IV se caracteriza por la producción de daño tisular mediada sobre todo por linfocitos T y macrófagos. Por ello también se le denomina hipersensibilidad mediada por células o DTH (por sus siglas en inglés *Delayed Type Hipersensitivity*). La DTH fue descubierta en 1882 por Robert Koch, quien descubrió el agente causal de la tuberculosis, y en su más estricto sentido inmunopatológico corresponde al llamado fenómeno de Koch.

Koch demostró que después de cuatro a seis semanas de haber infectado cobayos con *M. tuberculosis*, la administración intradérmica de micobacterias o el filtrado de cultivo de las mismas producía necrosis, tanto en el sitio de la infección inicial, que era el pulmón, como en forma local en la región cutánea del sitio de la inmunización. Una reacción similar se observa en los pacientes con tuberculosis activa, en quienes la administración subcutánea del derivado proteico purificado de *M. tuberculosis* o prueba de Mantoux, o de la tuberculina, puede producir necrosis. Koch trató de explotar de modo terapéutico este fenómeno, y observó que la inyección subcutánea de grandes cantidades del filtrado de cultivo de *M. tuberculosis* (tuberculina antigua) en pacientes con tuberculosis producía necrosis extensa en las lesiones pulmonares u óseas que podían producir la muerte, por lo que este tipo de tratamiento tuvo que ser abandonado. Más tarde, el concepto de DTH se extendió a la reacción cutánea producida por otros antígenos bacterianos, parasitarios y hongos (*M. leprae*, Leshmania, *C. albicans*), solos o asociados con adyuvantes, lo mismo que a la producida por haptenos y la respuesta a aloinjertos.

A continuación se describen los conceptos fundamentales (clínicos e inmunopatológicos) de la respuesta de hipersensibilidad tardía inducida por la tuberculina, la manifestación inmunohistológica de esta respuesta en la inflamación granulomatosa, el daño tisular mediado por la respuesta de inmunidad celular exacerbada, como sucede en el fenómeno de Koch, y la respuesta de hipersensibilidad tardía cutánea inducida por otros antígenos, por ejemplo medicamentos o metales, en la dermatitis atópica.

booksmedicos.org

Reacción a la tuberculina

En algunas enfermedades infecciosas, en particular la tuberculosis, la prueba de hipersensibilidad tardía cutánea se utiliza para evaluar la exposición a antígenos. Consiste en la administración intradérmica de una pequeña cantidad de antígenos; en caso de que ésta sea positiva produce un nódulo indurado.

Histológicamente, en la lesión que corresponde al nódulo indurado se observa edema e infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos y macrófagos, que por lo general tiene su máxima actividad de 48 a 72 horas después de la administración del antígeno. Por este motivo se le llama hipersensibilidad tardía. Se ha demostrado que esta reacción depende por completo de la presencia de linfocitos T de memoria; se considera que los linfocitos Th1 son las células inductoras, debido a que producen IFN-γ, que es una potente citocina inductora de la activación de macrófagos. Se cree que los linfocitos Th2 no participan en la hipersensibilidad tardía, o bien contribuyen a disminuir la respuesta, aunque se ha probado que estas células también pueden estar relacionadas con eventos proinflamatorios. La respuesta prototipo de la DTH es la inducida por antígenos de *M. tuberculosis*, también llamada reacción de tuberculina o prueba de Mantoux.

Por definición, los estados de hipersensibilidad son aquellas condiciones en las que una respuesta inmunológica produce daño tisular, como sucede en el fenómeno de Koch, pero en general se considera que aunque sólo exista inflamación, sin necrosis o daño tisular evidente, la reacción a la tuberculina revela un estado de hipersensibilidad a antígenos micobacterianos (incluso en ausencia de signos y síntomas evidentes de la enfermedad), por lo que se ha considerado una prueba de exposición previa a *M. tuberculosis*.

La prueba de tuberculina consiste en la administración intradérmica en la región anterior del antebrazo de 0.1 mL (10 U) de antígeno proteínico purificado (PPD), que corresponde a un conglomerado de moléculas proteínicas obtenido del filtrado de cultivo de *M. tuberculosis*. La reacción tisular clínica se inicia pocas horas después de la inyección del PPD con una área de induración color blanco o rosa, la cual llega a su máximo de 48 a 72 horas y se resuelve de 10 a 14 días. La lesión en su máximo nivel se caracteriza por la aparición de un nódulo indurado que en ocasiones se asocia a petequias y rara vez desarrolla vesiculación o ulceración con necrosis. Esto último se observa con mayor frecuencia en pacientes con tuberculosis activa y corresponde al fenómeno de Koch antes descrito. La respuesta cutánea se revisa midiendo la induración cutánea producida: si el sujeto no ha sido vacunado con BCG (bacilo de Calmette y Guérin) y desarrolla una lesión con un diámetro mayor de 10 mm se considera positiva, lo cual indica infección con *M. tuberculosis*, y si es menor a 5 mm es negativa. Si el diámetro es de 5 a 9 mm se considera indeterminada, quizá como consecuencia de la vacunación con BCG o la exposición a micobacterias saprófitas. En pacientes con HIV, se considera reacción positiva cualquier tamaño de induración en la prueba de PPD.

Es importante considerar que la respuesta positiva indica infección, pero no necesariamente enfermedad. La *M. tuberculosis* puede producir enfermedad activa o infección latente. Luego de confrontar por primera vez la bacteria (primoinfección), la mayoría de los sujetos (95%) no desarrolla la enfermedad, aunque el 30% mantiene la bacteria viva en los tejidos en un estado de equilibrio, en el cual el sistema inmunológico no elimina a las bacterias y éstas no destruyen las células infectadas del huésped. A esto se le llama infección latente y se caracteriza porque los sujetos infectados son clínicamente sanos y, por lo tanto, no transmiten la enfermedad. Sin embargo, en situaciones en las que se producen estados de inmunodeficiencia como en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, diabetes no controlada o envejecimiento, las bacterias en estado latente pueden reactivarse y producir enfermedad activa, lo que se denomina tuberculosis de reactivación.

Se estima que un tercio de la humanidad (2 mil millones de personas) tiene tuberculosis latente, y que cerca de 10% desarrollará tuberculosis de reactivación. Las personas con tuberculosis latente por lo general muestran pruebas de tuberculina positivas, pero debido a la infección latente es muy común en países endémicos en donde suele realizarse una vacunación masiva con BCG; es difícil discernir por cuál de las dos condiciones la reacción a la tuberculina es positiva. En la actualidad se utilizan los antígenos específicos de *M. tuberculosis* ESAT-6 y CFP-10, que son secretados durante la infección temprana y son muy inmunogénicos para estimular linfocitos T de sangre periférica. Si tales antígenos inducen la producción de IFN-γ es un indicador de que el sujeto tiene infección latente, pues los genes que los codifican no existen en *Mycobacterium bovis* BCG; por lo tanto, en los sujetos vacunados sin infección latente no existen linfocitos T de memoria que reconozcan los antígenos. Es importante considerar que las personas con inmunodeficiencia, como los pacientes con sida, por lo regular producen reacciones negativas a la tuberculina aunque tengan infección latente.

Debido a que las reacciones a la tuberculina se establecen a nivel cutáneo, ha sido relativamente fácil

booksmedicos.org

obtener tejido y estudiar diversos aspectos de la respuesta de inmunidad celular. Desde el punto de vista histológico, se ha descrito que la respuesta inflamatoria en la DTH es bifásica; primero se presenta una respuesta inflamatoria inespecífica (que puede incluso producirse en sujetos no sensibilizados) seguida de una segunda fase específica a los antígenos para los cuales existen células T de memoria.

Al inicio de la respuesta inespecífica (4 a 6 horas), la mayoría de las células inflamatorias son neutrófilos. Unas 12 horas después empiezan a emigrar linfocitos T antígeno específico por los vasos sanguíneos, mientras que el número máximo de macrófagos activados infiltrantes se observa a las 24 horas. A las 48 horas la mayoría de las células inflamatorias son linfocitos T. Éstos se localizan sobre todo en las áreas perivasculares y en forma difusa en la dermis; los linfocitos Th $CD4^+$ suelen ser más abundantes que los Tc $CD8^+$. La secreción de citocinas proinflamatorias producida por estos linfocitos (como el IFN-γ, el TNF-α y la linfotoxina) induce la expresión de diversas moléculas de adherencia en las células endoteliales, lo que incrementa la permeabilidad vascular y la migración de leucocitos. Las células endoteliales muestran cambios importantes; por ejemplo, luego de 1 a 2 horas de la estimulación antigénica, estas células expresan E-selectina, y a las 12 horas moléculas de adherencia ICAM-1 y VCAM-1, las cuales interaccionan con LFA-1 y VLA-1 expresadas en la membrana de monocitos y linfocitos, lo que permite su migración a la dermis. Diversos estudios han mostrado que hay numerosos linfocitos Th $CD4^+$ y Tc $CD8^+$ de memoria en la piel normal; casi todos expresan $CCR8^+$, actúan como células centinela, y conviven y se relacionan con células dendríticas. Lo anterior permite la presentación y el reconocimiento de antígenos en un contexto adecuado de proteínas del MHC que induce un programa de activación y migración celular que involucra a monocitos, granulocitos, y linfocitos T y B. Los linfocitos T de memoria centinelas tienen en este aspecto una función dual, pues en primera instancia se activan de modo local a través de la presentación antigénica mediada por las células dendríticas de la dermis y las células de Langerhans de la unión dermoepidérmica. Los linfocitos T activados por medio de la secreción de IFN-γ y TNF-α inician el proceso inflamatorio que permite la migración y el reclutamiento de leucocitos. Después, los linfocitos T de memoria centinelas y las células dendríticas cargadas con antígenos también migran a los ganglios linfáticos regionales, en donde contribuyen a la activación y expansión de más linfocitos, los cuales migran y contribuyen a amplificar la inflamación y la respuesta inmunológica en la lesión cutánea.

Durante la fase en que se resuelve la inflamación, los linfocitos T específicos para el PPD pierden la expresión de CD45RB y acortan sus telómeros entre el día 7 y 21. Además, estas células también presentan apoptosis activa; sin embargo, incluso en el día 21 (cuando ya no hay signos clínicos de inflamación) se han encontrado linfocitos T específicos al PPD en la piel, lo que indica que hay persistencia de linfocitos T de memoria en tejidos no linfoides. Estos linfocitos son CD45 RA^-CCR7^-, lo que los caracteriza como linfocitos T de memoria efectores, tienen fenotipo variable y llegan a constituir hasta 80% de la población celular en la dermis normal. De este modo, parece que no es necesario reclutar en la piel más linfocitos T circulantes reactivos al PPD. Sin embargo, hay evidencias de que las células endoteliales de los vasos de la dermis también pueden presentar antígenos asociados con moléculas del MHC I y II, y con linfocitos Th $CD4^+$ y Tc $CD8^+$ de memoria circulantes e inducir su proliferación y activación, así como la producción de citocinas. Conviene mencionar que el mismo IFN-γ que induce migración de células inflamatorias promueve el acortamiento de los telómeros al inhibir la actividad de telomerasa en los linfocitos cutáneos. Esto no sucede en los linfocitos circulantes que reconocen en específico los antígenos del PPD; por lo tanto, los linfocitos de memoria que migran de la piel a la circulación se alejan del ambiente que les induce senescencia y muerte celular, con lo que mantienen su capacidad proliferativa. La presencia de *M. tuberculosis* en los tejidos induce una respuesta intensa de inmunidad celular, la cual con frecuencia se organiza en acúmulos de linfocitos y macrófagos que contienen las bacterias; tal respuesta tisular se conoce con el término granulomas. En el siguiente apartado se describirá dicho tipo especial de inflamación en términos de su inducción, formación, organización y significado biológico.

Inflamación granulomatosa

Se define a los granulomas como un tipo de inflamación crónica, caracterizado por la congregación de numerosos linfocitos y macrófagos que se organizan para formar nódulos de límites precisos que son inducidos por agentes irritantes, poco o no biodegradables. Los componentes no biodegradables (entre éstos material de sutura o cristales de uratos) inducen la formación de granulomas, son también llamados de cuerpo extraño o no inmunológicos, debido a que no inducen respuestas específicas de la inmunidad adaptativa. Por su parte, agentes infecciosos intracelulares,

booksmedicos.org

como algunos hongos o bacterias inducen granulomas que están constituidos y son producidos por la activación de la inmunidad adaptativa celular, por lo que se denominan granulomas inmunológicos. Existen múltiples agentes que inducen la formación de granulomas inmunológicos, pero *Mycobacterium tuberculosis* es el prototipo de agente infeccioso granulomatogénico. De hecho, los granulomas presentes durante la tuberculosis la distinguen, y por ello también se les denomina tuberculomas.

Formación de granulomas

Cuando un paciente con tuberculosis tose, habla o expectora, expele pequeñas gotas de saliva en cuyo núcleo existen bacterias que son inhaladas por los convivientes cercanos; de esta forma las bacterias llegan por la vía aérea hasta los alveolos, donde los macrófagos las fagocitan y con ello se activan. Los macrófagos responden secretando quimiocinas, como CCL-2, 3, 4 y 5, CXCL9, CXCL10 y CXCL11, lo mismo que citocinas proinflamatorias (entre éstas IL-1β y TNF-α), las cuales inducen el reclutamiento secuencial de neutrófilos, monocitos, células NK, células dendríticas, linfocitos Th $CD4^+$ y Tc $CD8^+$ del torrente sanguíneo. Éstos, a su vez, producen sus propias quimiocinas y citocinas, lo que induce una respuesta mediada por células de modo similar a lo antes descrito para la hipersensibilidad tardía y que, al final, promueve y termina con la congregación de linfocitos y macrófagos organizados en una estructura nodular que corresponde al granuloma y que tiene como principal objetivo la contención y destrucción del agente agresor. Es importante considerar que los granulomas son estructuras dinámicas, cuya constitución celular y capacidades funcionales son cambiantes según el estadio y la condición de la enfermedad, y quizá también el órgano o sitio donde se están formando.

Morfológicamente, el granuloma está constituido en su parte central por un acúmulo de macrófagos infectados, muchos de los cuales son activados a consecuencia de su interacción con las citocinas que ellos mismos producen (como el TNF-α) o que producen los linfocitos T (p. ej., el IFN-γ). Los macrófagos activados son células grandes, de citoplasma abundante, aspecto compacto y núcleo periférico con frecuencia hendido y con la cromatina marginada a la periferia. Estas células son eficientes productoras de radicales libres de oxígeno y nitrógeno, los cuales destruyen los organismos invasores y producen las citocinas proinflamatorias y quimiocinas antes mencionadas. Los macrófagos activados se encuentran muy cerca entre sí, lo cual asemeja a las células epiteliales, motivo por el que también se les denomina macrófagos epitelioides. Alrededor de los mismos es común la presencia de macrófagos vacuolados, que se caracterizan por tener múltiples vacuolas citoplásmicas que contienen lípidos propios y de la bacteria; en modelos murinos estas células albergan numerosas bacterias y son una fuente importante de citocinas antiinflamatorias, como el TGF-β o la IL-10. Además, es usual la presencia de células gigantes multinucleadas, que son resultado de la congregación de varios macrófagos que al fusionar sus membranas originan células grandes con varios núcleos distribuidos en la periferia (tipo Langhans) o en el centro (tipo Touton). Se ha propuesto que éstas son células que al reunirse hacen más eficiente la eliminación del agente agresor y la producción de citocinas. En la parte periférica de los granulomas existe un manto de linfocitos, por lo general tipo Th1 $CD4^+$, que son fuente importante de citocinas como IFN-γ o IL-12; hay también linfocitos Tc $CD8^+$ y, en menor cantidad, linfocitos B. Una cápsula de tejido fibrótico compone la capa más externa del granuloma. Se considera que los granulomas así constituidos son eficientes en eliminar y contener al agente agresor.

En estadios avanzados de la enfermedad, también llamada tuberculosis progresiva, es común que el área central del granuloma pierda su riego sanguíneo y se necrose a consecuencia de un elevado crecimiento bacilar acompañado de una respuesta inmunológica específica, que se describirá más adelante en relación con el fenómeno de Koch. La necrosis central, asociada con gran cantidad de bacterias, adquiere un aspecto especial que recuerda el queso grumoso, por lo cual se le denomina necrosis caseosa. Este tipo de necrosis puede destruir las paredes de los bronquios cercanos; esto se asocia a un incremento en la actividad de metaloproteasas, sobre todo la tipo 9, lo que indica que éste es un proceso activo que se manifiesta en forma clínica con la expectoración de un esputo sanguinolento o no, y que contiene numerosas bacterias que lo hacen muy infeccioso. Esto convierte al paciente en un sujeto con alta capacidad de transmitir o contagiar la enfermedad (Figura 20-1).

Si el granuloma es capaz de contener y eliminar la bacteria, éste puede disminuir su tamaño e irrigación sanguínea para eventualmente fibrosarse y convertirse en un granuloma antiguo, cuyo ambiente hipóxico induce a las bacterias sobrevivientes a entrar en un estado de baja actividad metabólica (con una muy disminuida o nula actividad replicativa), lo que caracteriza a las bacterias en estado de latencia. El estado de latencia se mantiene por la actividad constante de

booksmedicos.org

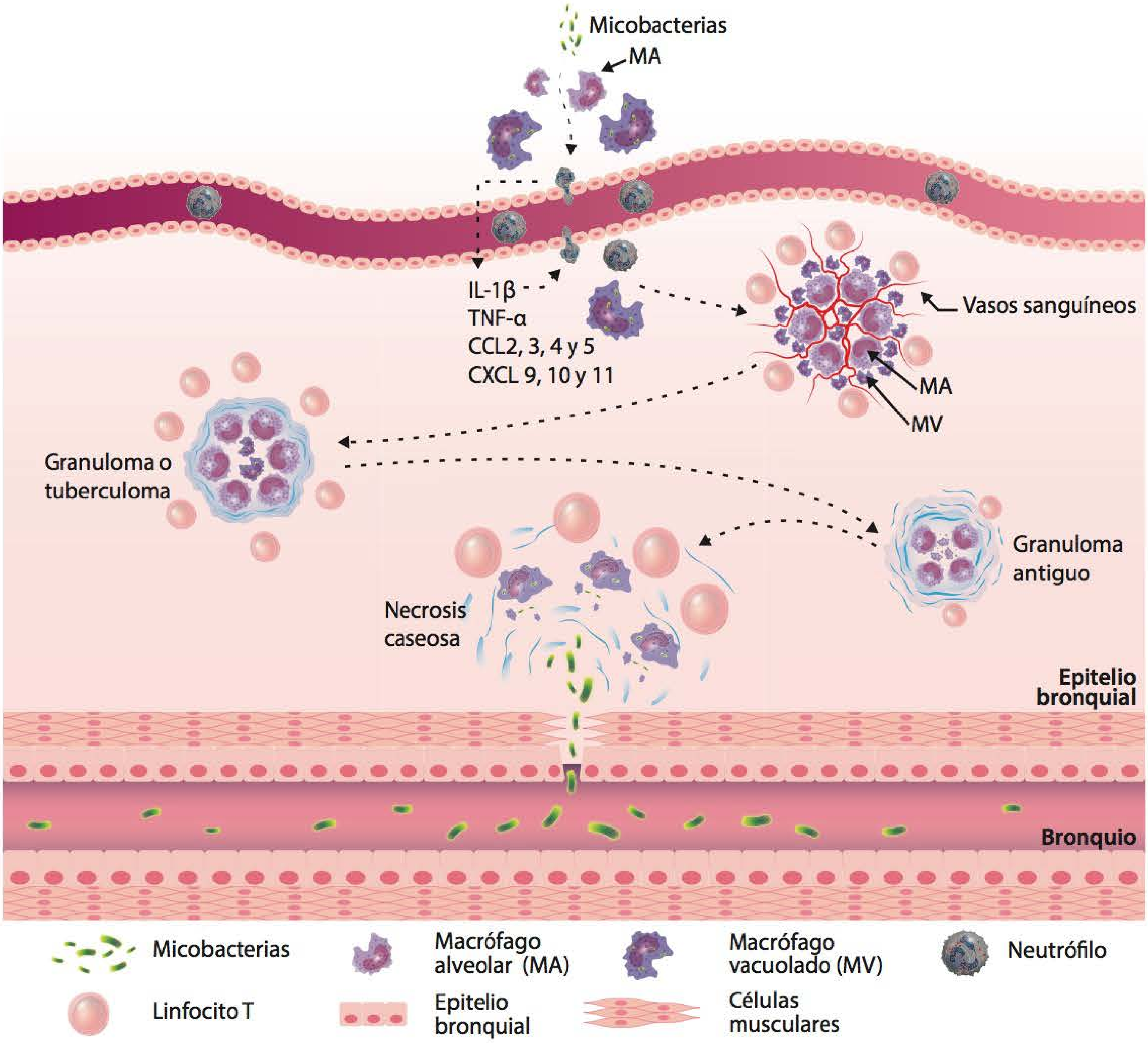


Figura 20-1. Dinámica en la formación de granulomas inducidos por M tuberculosis

Cuando las micobacterias ingresan por la vía aérea son fagocitadas por los macrófagos alveolares, lo cuales se activan e inducen una respuesta proinflamatoria local producida por el reclutamiento de leucocitos provenientes de los vasos sanguíneos cercanos. Los linfocitos y macrófagos, sobre todo, se organizan para formar una estructura nodular que corresponde al granuloma, cuyo principal objetivo es la contención y destrucción de las micobacterias. Una vez que la enfermedad progresa y aumenta el número de micobacterias, se produce necrosis de las áreas centrales del granuloma (necrosis caseosa); ésta se acompaña con destrucción del tejido vecino, en especial la pared de los bronquios. Lo anterior permite que se libere al lumen de los bronquios el contenido necrótico con abundantes micobacterias. Cuando ese material es expectorado, se liberan numerosas micobacterias viables al aire; así se transmite la enfermedad a los convivientes cercanos. Si las micobacterias se contienen y el granuloma envejece, la lesión se fibrosa y quedan pocos linfocitos y macrófagos que mantienen dentro del granuloma escasas micobacterias vivas, las cuales, debido al ambiente hipóxico que existe en éstos, son inducidas a mantenerse en estado latente y pueden reactivarse si se presenta un estado de inmunosupresión.

la respuesta inmunológica protectora, representada por los macrófagos activados y linfocitos Th1CD4+ que, por medio de sus citocinas como el TNF-α e IFN-γ, mantienen las bacterias en dicho estado quiescente. Cuando tal estado se rompe (resultado del debilitamiento del sistema inmunológico) las bacterias se reactivan para producir granulomas necrosantes y enfermedad activa. Esto se denomina tuberculosis de reactivación, es una situación que se presenta en el 10% de las personas con tuberculosis latente, es la forma más común de tuberculosis activa en los países no endémicos.

Los granulomas son inducidos por la persistencia del antígeno de las micobacterias, hongos o parásitos. En el caso de *M. tuberculosis* ésta sobrevive dentro de los macrófagos al evitar la maduración de los fagosomas, debido a que restringe la acidificación lisosomal. Al parecer, esta modulación del fagosoma es mediada por lípidos de la pared bacteriana. Los lípidos o glicolípidos de la pared de la micobacteria se acumulan en estructuras multilamelares dentro de los macrófagos, que en parte son liberadas en conjunto con algunas proteínas. Los lípidos liberados más importantes son manósidos de fosfatidilinositol,

booksmedicos.org

monofosfatidil glicerol, difosfatidil glicerol, fosfatidil etanol amina, micolatos de trehalosa y glicolípido fenólico. En general, estos lípidos o glicolípidos tienen funciones reguladoras de la inflamación y del sistema inmunológico, y pueden asociarse con proteínas de la pared bacteriana, por ejemplo el antígeno 85B. Además, la micobacteria secreta antígenos muy inmunogénicos, entre éstos ESAT-6 (por sus siglas en inglés *Early Secreted Antigenic Target 6*) o CFP-10 (por sus siglas en inglés *Culture Filtrate Protein*), que son presentados a linfocitos Th1CD4$^+$ productores de IFN-γ. Como ya se expuso, son la base de las pruebas de hipersensibilidad tardía para diferenciar entre sujetos infectados y vacunados con BCG.

Los lípidos también son inmunogénicos al ser presentados por la familia CD1. Los glicolípidos de la pared celular tienen la capacidad de regular la actividad inflamatoria; por ejemplo, el dimicolato de trialosa es modificado por la incorporación de ciclopropanos, micobacterias mutantes cuyos dimicolatos de trehalosa carecen de ciclopropanos tienen gran capacidad de inducir inflamación porque incrementan la producción de TNF-α por macrófagos. Otro lípido, el glicolípido fenólico, está asociado con la virulencia de la micobacteria, pues inhibe la producción de IL-1, IL-12 y TNF-α; por ello, la respuesta de eliminación de la micobacteria se reduce de manera significativa, lo que le confiere mayor virulencia. Así, los componentes glicolipídicos de la pared bacteriana tienen una importante influencia en la producción de granulomas y en la modulación de la respuesta inmunológica.

El cinco por ciento de las personas que se infectan por primera vez con *M. tuberculosis* desarrollará tuberculosis progresiva. En estos pacientes con enfermedad activa por lo general la prueba de la tuberculina es muy positiva y, en ocasiones, no sólo los granulomas, sino también los nódulos cutáneos pueden mostrar necrosis y ulceración. Tal situación es una genuina respuesta de hipersensibilidad retardada, pues existe daño tisular y corresponde al fenómeno de Koch que se describirá en seguida.

Fenómeno de Koch

La tuberculosis es el prototipo de enfermedad infecciosa crónica en la que el factor patogénico más importante es el balance entre la protección inmunológica y el daño tisular. Ya se mencionó que el fenómeno de Koch es el primer antecedente histórico del daño tisular mediado por la respuesta inmunológica en la tuberculosis. El bacilo tuberculoso es intracelular facultativo y prolifera activamente, sobre todo en el citoplasma de macrófagos no activados. Cuando existe un número grande de micobacterias (en consecuencia de una activa reproducción en el citoplasma de macrófagos) se produce la respuesta necrotizante citotóxica asociada con la hipersensibilidad tardía. Los mecanismos inmunológicos básicos relacionados con este proceso no están bien definidos, pero diversas observaciones experimentales en modelos murinos señalan al TNF-α, la respuesta Th2 y la IL-17 como elementos importantes en el desarrollo de necrosis asociada con tuberculosis.

Las lesiones necróticas de la tuberculosis, en particular la necrosis caseosa, se asocia con la presencia de gran cantidad de micobacterias y, por lo tanto, con una elevada cantidad de antígenos bacterianos. Una alta concentración de antígenos por lo regular induce una eficiente activación de linfocitos Th2 productores de IL-4 e IL-13.

En pacientes con tuberculosis avanzada, en particular de países en vías de desarrollo, es común observar una alta producción de IL-4 e IL-13. El mismo tipo de respuesta se observa durante la enfermedad avanzada en ratones singénicos de la cepa BALB/c infectados por vía aérea con una dosis alta de micobacterias virulentas. En estos animales, cuando la enfermedad es avanzada, la prueba de tuberculina en el cojinete plantar inducida por la administración intradérmica del PPD induce una respuesta inflamatoria moderada; si en el mismo sitio se inyecta TNF-α recombinante, un día después se produce extensa necrosis hemorrágica que corresponde al fenómeno de Koch local. Cabe resaltar que esta respuesta necrótica inducida por el TNF-α no se presenta durante la fase temprana de la enfermedad, que es cuando sólo existe la respuesta protectora Th1. La evidencia sugiere que cuando existe una elevada cantidad de bacterias que induce la respuesta Th2 con alta producción de IL-4, el TNF-α induce necrosis. En cambio, cuando predomina la respuesta Th1, como sucede durante la etapa temprana de la enfermedad, el TNF-α no induce necrosis y es seguro que contribuye a producir protección al promover la activación de macrófagos y la eliminación de la bacteria. Esto fue confirmado en ratones a los que se les eliminaron los genes que codifican para IL-4 (ratones *knockout*), en los cuales, en el transcurso de la tuberculosis avanzada, la administración de PPD y TNF-α en el cojinete plantar no indujo necrosis. Hace poco se observó necrosis caseosa extensa en granulomas por infección con bacilos tuberculosos en animales que sobreproducen IL-13 por manipulación genética (transgénicos), lo cual confirma que la respuesta Th2 se asocia con la necrosis característica del fenómeno de Koch.

En las áreas de necrosis por tuberculosis, la presencia de neutrófilos es relativamente común; estas células

booksmedicos.org

pueden contribuir a la necrosis por la liberación de sus enzimas hidrolíticas lisosomales. La presencia de neutrófilos en las áreas necróticas puede deberse en parte a la presencia de IL-17. La IL-17 y la IL-23 se producen en gran cantidad durante la infección por *M. tuberculosis,* lo que favorece la producción de la quimiocina MIP-2 que produce quimiotaxis eficiente de neutrófilos, que al degranularse producen necrosis.

Aunque a lo largo de la historia la investigación en tuberculosis fue crucial para el estudio de la hipersensibilidad tardía, se ha demostrado que otros antígenos de diversa naturaleza también son eficientes en producir hipersensibilidad tardía cutánea, lo cual se conoce con el término de dermatitis por contacto. En el siguiente apartado se describirán sus características y atributos inmunopatológicos más importantes.

Dermatitis por contacto

La dermatitis por contacto suele ser una enfermedad inducida por la exposición a agentes ambientales. Existen varios tipos de dermatitis por contacto según el tipo de agente inductor; por ejemplo, por irritantes, fototóxica, alérgica y fotoalérgica. La dermatitis por contacto (alérgica) es una respuesta de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T. El daño principal ocurre sobre todo en la epidermis, lo que la diferencia de la reacción de tipo tuberculínico por PPD que ocurre en especial en la dermis, que es el sitio de aplicación del Ag.

La dermatitis por contacto se caracteriza clínicamente por prurito, eccema, eritema, vesículas y ampollas en su fase aguda, y por costras y piel liquenificada y gruesa durante su fase crónica. Puede ser causada por contacto con metales, cosméticos o plantas. Entre los metales, el níquel es la causa más común de dermatitis por contacto en las mujeres debido al uso de joyería. En los hombres es el dicromato de potasio, por la exposición al cemento. Los agentes causales en los cosméticos son los preservativos, perfumes, excipientes, emulsificadores y protectores solares. Los agentes relacionados con la ropa suelen ser formaldehído, colorantes y antioxidantes utilizados en la producción de hules sintéticos. Otros agentes son productos naturales, como las plantas, y en particular los relacionados con lactonas sesquiterpénicas pertenecientes a la familia *Compositae* y las proteínas de frutas, vegetales, especies o proteínas de animales. Algunos medicamentos que se ingieren también generan manifestaciones cutáneas (epidermis y dermis) por un mecanismo de hipersensibilidad tardía; sin embargo, las manifestaciones en la piel se deben a los mecanismos farmacocinéticos que el medicamento sufre durante la generación de sus metabolitos activos, y no a una verdadera exposición de *contacto al mismo*. Entre estos fármacos se encuentran el sulfametoxazol, lidocaína, mepivacaína, celecoxib, carbamazepina, lamotrigina y ciprofloxacina, debido a su principio activo, vehículos o preservativo. Los ejemplos clínicos de este tipo de sensibilizaciones son el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

Inmunológicamente, la dermatitis por contacto es causada por la exposición repetida de la piel a haptenos, los cuales no son inmunogénicos ya que tienen muy bajo peso molecular (menos de 1 000 Da) y, por lo tanto, requieren unirse a proteínas de la epidermis para producir nuevos determinantes antigénicos.

La mayoría de los haptenos tiene residuos lipofílicos, que les permite atravesar la capa córnea de la epidermis y los residuos electrofílicos que establecen uniones covalentes con aminoácidos nucleofílicos de proteínas de la piel, como la cisteína, lisina, metionina, tirosina o histidina. En el caso de metales (p. ej., níquel, cromo o cobalto) se producen complejos con proteínas sin uniones covalentes, pero lo bastante estables para inducir hipersensibilidad. En cuanto a medicamentos o drogas, entre éstos la penicilina, algunos se pueden unir de modo covalente a proteínas propias, mientras que otros deben ser metabolizados o bioactivados a una forma químicamente reactiva capaz de unirse a proteínas. Varios se oxidan por la actividad de mieloperoxidasas de leucocitos, o se modifican por la actividad de enzimas destoxificantes como el citocromo P450 que también existe en los queratinocitos; por tal motivo a dichas moléculas se les llama pre o pro haptenos, respectivamente. El balance de estos procesos es afectado por factores genéticos y/o ambientales, lo que ocasiona el exceso de producción, la disminución o la eliminación de los haptenos inmunogenizados. Se induce así en principio una intensa respuesta inmunológica, debido a que se estimula la activación de células de inmunidad innata, como células dendríticas o macrófagos, que activan los linfocitos T de la inmunidad adaptativa de modo tan intenso que produce daño tisular o hipersensibilidad.

En el desarrollo de la *hipersensibilidad tardía cutánea* existen tres fases: la primera es la sensibilización, la segunda es la desencadenante y la tercera la de resolución (Figura 20-2).

En la fase de sensibilización o inducción ocurre el primer contacto de la piel con el hapteno y se induce la expansión de linfocitos T específicos en los ganglios linfáticos regionales, los cuales después migran a la piel. Los haptenos inducen la sensibilización por medio de sus propiedades proinflamatorias, lo que activa la respuesta inmunológica innata de la piel e induce el reclutamiento, activación, maduración y migración de

booksmedicos.org

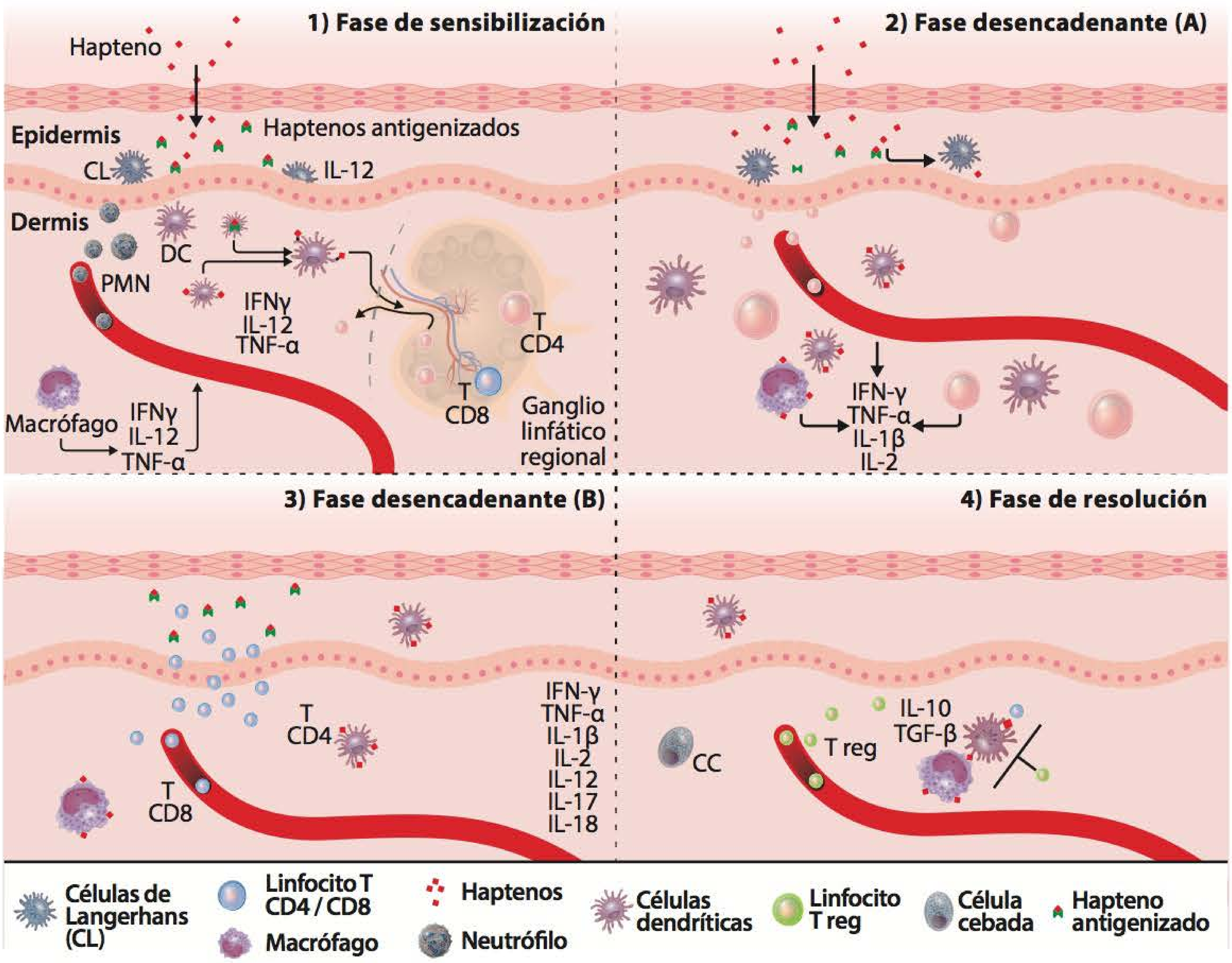


Figura 20-2. Fases de la hipersensibilidad tardía cutánea
El proceso de la hipersensibilidad tardía cutánea se desarrolla en tres fases. 1) Fase de sensibilización: los haptenos atraviesan la epidermis, ya sea por contacto o inoculación, y producen antigenización de las proteínas de la dermis. La antigenización consiste en la unión de los haptenos a las proteínas, con lo que se modifican y se generan nuevos epítopes antigénicos. Estos epítopes activan la respuesta inmunológica innata mediante la activación de las células involucradas en la respuesta inmunológica residentes en la piel, lo que determina la liberación de mediadores proinflamatorios que favorecen el reclutamiento de leucocitos, en especial neutrófilos. Las células dendríticas de la piel fagocitan el hapteno antigenizado, y lo presentan en su membrana en el contexto molecular del MHC I y II. Estas células dendríticas cargadas con los antígenos migran a los ganglios linfáticos regionales y presentan los haptenos antigenizados a los linfocitos Th CD4⁺ y Tc CD8⁺, lo que induce su activación y proliferación. Algunos linfocitos T (específicos) regresarán a la piel y otros permanecerán en circulación. 2) Fase desencadenante: se produce por la reexposición del hapteno que produjo la sensibilización. Los haptenos antigenizados son reconocidos por las células dendríticas y presentados por el MHC I y II a los linfocitos Th $CD4^+$ y Tc $CD8^+$ (específicos), que son activados y desencadenan una intensa respuesta inflamatoria (A). Los linfocitos Th $CD4^+$ y T $CD8^+$ secretan grandes cantidades de citocinas IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-12, IL-17 e IL-18, con la consecuente activación de macrófagos. Se produce una intensa afluencia de linfocitos Th $CD4^+$ y T $CD8^+$ (B). 3). Fase de resolución: el proceso inflamatorio disminuye en forma progresiva hasta desaparecer, debido a la eliminación del hapteno y la activación de las células Treg, células cebadas y queratinocitos que liberan citocinas antiinflamatorias, como IL-10 y TGF-β.

las células dendríticas. Cuando los haptenos se unen a proteínas propias las modifican para crear nuevos epítopes antigénicos; estas proteínas modificadas son fagocitadas y procesadas por las células dendríticas de la piel, y presentadas en su membrana a través de proteínas de MHC I y II. Las células dendríticas cargadas con los antígenos migran de la piel a los ganglios linfáticos regionales, en donde presentan los haptenos antigenizados a linfocitos Th $CD4^+$ y Tc $CD8^+$, lo que induce su activación y proliferación. Los linfocitos T así activados migran de los ganglios linfáticos a la piel a través de la circulación sanguínea, y se mantienen en recirculación de la piel a los ganglios linfáticos. La fase de sensibilización dura de una a dos semanas sin que haya, en general, consecuencias clínicas; en ocasiones se puede producir una respuesta inflamatoria primaria inducida por el hapteno.

La fase desencadenante se produce de 1 a 3 días después de haberse reexpuesto al mismo hapteno que indujo la sensibilización. Los haptenos se difunden a través de la epidermis y son capturados y presentados en un contexto de MHC I y II por las células dendríticas a linfocitos Th $CD4^+$ y Tc $CD8^+$, lo que induce su activación en la dermis y epidermis. Esto provoca una intensa respuesta inflamatoria responsable de las lesiones cutáneas.

booksmedicos.org

Durante la fase de resolución, el proceso inflamatorio disminuye en forma progresiva hasta ser eliminado mediante varios mecanismos, como la eliminación del hapteno y la activación de linfocitos Treg que producen citocinas antiinflamatorias, por ejemplo IL-10 y TGF-β. Células como los queratinocitos y las células cebadas también producen estas citocinas, las cuales inhiben la producción de IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-6, lo mismo que la maduración de células dendríticas y la activación de los linfocitos T. La liberación de cantidades elevadas de IFN-γ induce la expresión de moléculas de MHC II por parte de los queratinocitos, lo que favorece la activación de linfocitos T. En ausencia de moléculas coestimuladoras (CD80 o CD86), el exceso de IFN-γ induce anergia o muerte de los linfocitos T activados lo mismo que supresión de la expresión de las selectinas E y P por las células endoteliales, con lo que la migración de células inflamatorias disminuye de manera acentuada.

Subtipos de hipersensibilidad tardía

El antígeno, su vía de entrada y la presencia o ausencia de haptenos producen diversas respuestas, por lo cual la hipersensibilidad tardía se subdivide según el tipo predominante de células estimuladas por un grupo de citocinas específicas que participan en diferentes formas de inflamación para producir las lesiones relacionadas con entidades clínicas específicas (Tabla 20-1).

La hipersensibilidad tipo IV-A en esencia es mediada por linfocitos Th1 $CD4^+$ y macrófagos que secretan grandes cantidades de citocinas IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-12, IL-17 e IL-18, lo que produce la activación de más macrófagos, como sucede en la respuesta a la tuberculina o en la sarcoidosis; además, también se activan en menor medida linfocitos Tc $CD8^+$.

El subtipo de hipersensibilidad IV-B es producida por sensibilización y presentación antigénica local con activación de linfocitos Th2 y eosinófilos. Por intermedio de las citocinas IL-5, IL-4 e IL-13 se producen anticuerpos de clase IgE e IgG4, se desactivan macrófagos y se atraen y estimulan los mastocitos y eosinófilos. Con frecuencia la hipersensibilidad IV-B se produce en respuesta a ciertos medicamentos y parásitos, como en el exantema máculo-papular eosinofílico y en el asma alérgico, en el que además existe hipersensibilidad tipo I.

En la hipersensibilidad IV-C las principales células efectoras son los linfocitos Tc $CD8^+$, las cuales migran y destruyen queratinocitos o hepatocitos por intermedio de perforinas, granzima B y apoptosis mediada por ligando de FAS y también con la participación de monocitos, eosinófilos y neutrófilos. Este

Tabla 20-1. Subtipos de hipersensibilidad tardía

Subtipo de hipersensibilidad tipo IV	Células mediadoras	Citocinas/moléculas secretadas	Efectos producidos	Ejemplos
Tipo IV-A	Linfocitos Th1 y macrófagos principalmente	IFN-γ, TNF-α, IL-1, IL-2, IL-12, IL-17, IL1-8	• Intensa activación de macrófagos • Activación de linfocitos T $CD8^+$	• Respuesta a tuberculina • Sarcoidosis • Tuberculosis
Tipo IV-B	Linfocitos Th2 y eosinófilos	IL-5, IL-4, IL-13	• Producción de anticuerpos IgE e IgG4 • Desactivación de macrófagos • Atracción y estimulación de mastocitos y eosinófilos	• Reacciones alérgicas a ciertos medicamentos • Exantema máculo-papular eosinofílico • Reacción a ciertos parásitos • Asma alérgico con sensibilización y activación local
Tipo IV-C	Principalmente linfocitos T $CD8^+$	Perforinas Granzima B	• Destrucción celular por granzimas y perforinas • Apoptosis mediada por Fas-FASL	• Reacciones alérgicas producidas por medicamentos • Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica bulosa
Tipo IV-D	Linfocitos Th $CD4^+$, Tc $CD8^+$ y neutrófilos	IL-8 Factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágico	• Inflamación estéril rica en neutrófilos	• Exantema pustular agudo generalizado • Enfermedad de Behçet

booksmedicos.org

tipo de reacción es, en general, producida por medicamentos; tal es el caso de las enfermedades bulosas, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Ambas producen cuadros clínicos muy graves, pues los linfocitos Tc $CD8^+$ pueden actuar sobre todos los queratinocitos, dado que todos expresan MHC I, mientras que cuando las células efectoras son linfocitos Th $CD4^+$ las lesiones son localizadas, pues reconocen en exclusiva las moléculas MHC II que suelen expresarse de forma focal.

El subtipo de hipersensibilidad IV-D es producido por la participación de linfocitos Th $CD4^+$, Tc $CD8^+$ y neutrófilos, lo mismo que por IL-8 y el factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos. Se produce inflamación estéril rica en neutrófilos, como sucede en el exantema pustular agudo generalizado y en la enfermedad de Behçet, en las que el CXCL8 y el factor estimulante de colonia granulocítico-macrofágico producido por los linfocitos T reclutan neutrófilos y evitan su apoptosis, respectivamente.

En conclusión, la respuesta inflamatoria de la hipersensibilidad tardía involucra muchas vías y mecanismos inmunológicos diversos en los que participan varios tipos celulares, citocinas, quimiocinas y receptores, tanto en respuestas locales como sistémicas con participantes de la inmunidad innata y adaptativa, en específico de la inmunidad mediada por células. El estudio de estos eventos ha sido muy útil para definir diversos eventos inmunológicos de gran importancia y también ha permitido estudiar diversos fármacos antinflamatorios e inmunomoduladores.

Resumen

La hipersensibilidad tardía o hipersensibilidad tipo IV, también conocida como DTH, se caracteriza por la producción de daño tisular fundamentalmente mediada por linfocitos T y macrófagos. En un inicio fue descrita y caracterizada por Robert Koch por la lesión necrótica producida por el bacilo de la tuberculosis en animales de experimentación o pacientes inmunizados con antígenos de *Micobacterium tuberculosis*. Más tarde, el concepto de DTH se extendió a la reacción cutánea producida por otros antígenos bacterianos, parasitarios y hongos, solos o asociados con adyuvantes, así como la producida por haptenos derivados de medicamentos, metales y otros compuestos, y la respuesta a aloinjertos.

La manifestación prototipo de la DTH es la reacción a la tuberculina. Esta prueba se utiliza para evaluar la exposición previa a antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Si la respuesta es positiva, revela hipersensibilidad a los antígenos micobacterianos, que puede manifestarse como inflamación leve o producir necrosis. La respuesta cutánea se evalúa midiendo la induración cutánea producida. Cuando *M. tuberculosis* se establece en los tejidos, induce una respuesta intensa de inmunidad celular. Tal respuesta se organiza en una estructura que se denomina granuloma, y consiste en acúmulos de linfocitos y macrófagos que contienen las bacterias y también integran una forma de DTH.

Además de la DTH cutánea antes descrita, otros antígenos de diversa naturaleza son eficientes para producir hipersensibilidad; tal es el caso de la dermatitis por contacto. Ésta es una reacción cutánea inducida por la exposición a diversos agentes ambientales y, según el agente inductor, puede producir dermatitis por contacto irritante, fototóxica, alérgica o fotoalérgica. La dermatitis por contacto alérgica es una respuesta de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T, que produce daño sobre todo en la epidermis. Clínicamente, la dermatitis por contacto se caracteriza por prurito, eccema, eritema, vesículas y ampollas durante su fase aguda, y por costras y piel liquenificada y gruesa durante la fase crónica.

El proceso de DTH cutánea se desarrolla en tres fases: 1) fase de sensibilización, 2) fase desencadenante y 3) fase de resolución. Las distintas características del antígeno, su vía de entrada y la presencia de haptenos generan diversas respuestas celulares que permiten subdividir la DTH en los subtipos IV-A (esencialmente mediada por linfocitos Th1 $CD4^+$ y macrófagos), IV-B, en la que existe activación de linfocitos Th2 y eosinófilos,, IV-C (cuyas células efectoras principales son los linfocitos Tc $CD8^+$, monocitos, eosinófilos y neutrófilos) y IV-D (producida por la participación de linfocitos Th $CD4^+$, Tc $CD8^+$ y neutrófilos).

Lecturas sugeridas

Pichler W. Delayed drug hipersensitivity reactions. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139:683-93.


Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions –new concepts. *Clinical and Experimental Allergy*. 2007;37(7):989–99.

Rook GA, Hernandez-Pando R. The pathogenesis of tuberculosis. *Annual Review of Microbiology*. 1996;50:259-84.

Tan C-H, Rasool S, Johnston G. Contact dermatitis: allergic and irritant. *Clinics in Dermatology*. 2014;32:116-24.

Vukmanovic-Stejic M, Reed JR, Lacy KE, Rustin MA, Akbar AN. Mantoux Test as a model for a secondary immune response in humans. *Immunology Letters*. 2006;107:93-101.

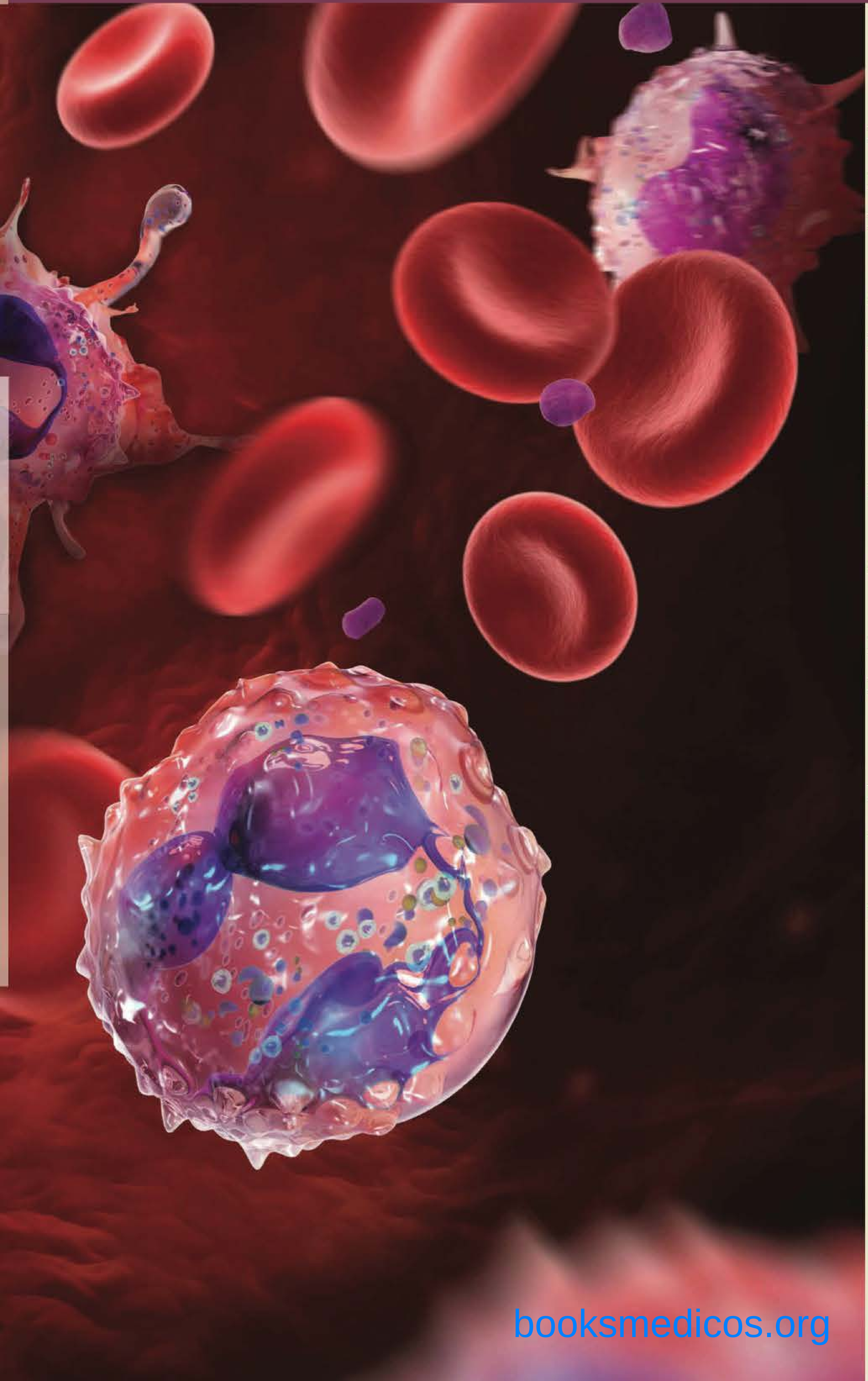
booksmedicos.org



booksmedicos.org

UNIDAD 3

TEMAS SELECTOS DE INMUNOLOGÍA



- 21. Inmunodeficiencias
- 22. Autoinmunidad
- 23. Respuesta inmunológica a bacterias
- 24. Respuesta inmunológica a virus
- 25. Respuesta inmunológica frente a hongos
- 26. Respuesta inmunológica a helmintos
- 27. Respuesta inmunológica a tumores
- 28. Respuesta inmunológica en trasplantes
- 29. Inmunofarmacología
- 30. Inmunología de las enfermedades bucodentales: caries y enfermedad periodontal
- 31. Inmunología ocular
- 32. Respuesta inmunológica en el embarazo
- 33. Filogenia del sistema inmunológico

booksmedicos.org

Capítulo 21
Inmunodeficiencias

Nora Hilda Segura Méndez • Eunice López Rocha • Arturo Gaspar López

Introducción

Contenido del capítulo

Inmunodeficiencias combinadas (linfocitos B y linfocitos T)
Inmunodeficiencias humorales
Síndromes bien definidos
Síndrome de hiper-IgE
Enfermedades autoinflamatorias
Enfermedades de desregulación inmunológica
Defectos de apoptosis de linfocitos
Defectos de la fagocitosis
Defectos en la inmunidad innata
Deficiencias del complemento
Inmunodeficiencias secundarias
Desnutrición
Extremos de la edad
Diabetes mellitus
Medicamentos antiinflamatorios, inmunomoduladores e inmunosupresores
Cirugía y trauma
Luz UV, radiación ionizante, altura, hipoxia crónica y vuelos espaciales
Infección por HIV
Lecturas sugeridas

Las inmunodeficiencias primarias son desórdenes hereditarios de la función del sistema inmunológico que predisponen a quienes las padecen a sufrir mayor número de infecciones y con más intensidad, y alteraciones en la regulación del sistema inmunológico que producen enfermedades autoinmunes y malignidad. A la fecha se han identificado más de 200 desórdenes genéticos de este tipo.

Las inmunodeficiencias primarias tienen una frecuencia de uno por cada 2 000 nacidos vivos. La Organización Mundial de la Salud y el Comité de Expertos en Autoinmunidades Primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas han propuesto una clasificación que facilita el abordaje. Las inmunodeficiencias primarias están agrupadas en ocho categorías basadas en el principal mecanismo inmunológico alterado; si hay más de un mecanismo involucrado, dichas enfermedades pueden aparecer en más de una categoría. Las categorías incluyen los defectos de inmunidad específica, que son subdivididos en deficiencias predominantemente humorales o de anticuerpos; deficiencias celulares; deficiencias combinadas que afectan ambos mecanismos, humoral y celular; síndromes bien definidos con inmunodeficiencia; desórdenes autoinflamatorios; enfermedades de desregulación inmunológica; defectos congénitos de fagocitosis de número, función o ambos; defectos de la respuesta inmunológica innata, y defectos del complemento.

Inmunodeficiencias combinadas (linfocitos B y linfocitos T)

Inmunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia combinada grave (por sus siglas en inglés SCID) es una forma extrema de deficiencia de células T con o sin deficiencia de linfocitos B y algunas veces también con un número bajo de linfocitos NK. Por lo regular, se presenta en la infancia con cuadros de neumonía, diarrea crónica y fallas en el crecimiento. La incidencia es alrededor de

booksmedicos.org

uno por cada 100 000 recién nacidos vivos y es más alta en regiones donde la consanguinidad es común.

Este grupo heterogéneo de desórdenes incluye: a) pacientes que tienen una aberración genética que suele presentarse con linfocitos T autólogos; b) *leaky* SCID causada por mutaciones hipomórficas en genes que causan SCID; c) síndromes multiorgánicos asociados con disfunción de linfocitos T, y d) disfunción de linfocitos T con un defecto genético aún desconocido.

La SCID se clasifica por las subclases de linfocitos afectados (linfocitos T, linfocitos B y células NK). Cerca de la mitad de los casos de SCID está ligada al cromosoma X, y se deben a mutaciones en el gen de la cadena γ del receptor de IL-2. El receptor de la IL-2 está compuesto por los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 y es requerido para la señalización inducida por el ligando.

La causa más común de SCID autosómica recesiva son mutaciones en el gen de la adenosina deaminasa, lo cual provoca una deficiencia de dicha enzima. Esto representa casi 15% de los pacientes de SCID. La adenosina deaminasa (ADA) metaboliza deoxiadenosina, así como la ausencia de ADA provoca la acumulación tóxica de estas moléculas y la muerte de los linfocitos T, linfocitos B y células NK.

Los defectos en la cadena α del receptor de IL-7 (también conocido como CD127) comprenden cerca de 10% de todos los casos de SCID; es la tercera forma más común de este padecimiento. El receptor de IL-7 juega un papel importante en el desarrollo de linfocitos T.

Una mutación en el gen de Janus cinasa 3 (JAK3) es responsable de 6.5% de los casos de SCID. Las mutaciones en la activación de los genes recombinasa 1 y 2 (*RAG1* y *RAG2*) son la causa de cerca de 3% de los casos; traen como resultado el bloqueo del desarrollo de linfocitos B y T, que provoca la incapacidad para iniciar la recombinación del DNA variable, diversidad, regiones juntas y, después, la forma no funcional de los receptores de linfocitos B y T. Una mutación en Artemis o gen *1C* reparador de unión cruzada (DCLRE1C) resulta en una incapacidad para reparar DNA después de que se han hecho cortes por *RAG1* y *RAG2*; Artemis comprende sólo alrededor de 1% de los casos de SCID (Tabla 21-1).

Las mutaciones hipomórficas en genes que causan SCID pueden ocasionar síndrome de Omenn (también conocido como *leaky* SCID, ya que su cuadro clínico es distinto de la forma clásica de SCID); se trata de una enfermedad cutánea intensa (eritrodermia, descamación y dermatitis), linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y niveles de IgE elevados. Este cuadro clínico es secundario a la expansión de linfocitos T autorreactivos oligoclonales, en especial tipo Th2.

Las manifestaciones clínicas clásicas de SCID son infecciones graves recurrentes, diarrea crónica y falla

Tabla 21-1. Mutaciones genéticas identificadas en inmunodeficiencia combinada grave definida por poblaciones de linfocitos

Población de linfocitos	Enfermedad	Gen	Porcentaje de casos
T-B+NK+	Deficiencia de cadena α de receptor de IL7	IL7RA	10%
	Deficiencia de CD3δ	CD3D	
	Deficiencia de CD3ε	CD3E	
	Deficiencia de CD3ζ	CD3Z	
	Deficiencia de CD45	PTPRC	
	Deficiencia de ZAP70	ZAP79	
	Deficiencia de CD25	IL2RA	
	Deficiencia de coronina IA proteína reguladora de actina	CORO IA	
T-B+NK-	Deficiencia de cadena común γ	IL2RG	50%
	Deficiencia de Janus cinasa 3	JAK3	6.5%
T-B-NK+	Deficiencia de gen 1 activador de recombinasa	RAG1	3%
	Deficiencia de gen 2 activador de recombinasa	RAG2	3%
	Deficiencia de Artemis	DCLREIC	
	Deficiencia de DNA ligasa IV	LIG4	
	Deficiencia de Cernnunos	NHEJ	
	Deficiencia de la subunidad catalítica de la proteína cinasa DNA	PRDKC	
	Deficiencia de adenosina deaminasa		
T-B-NK-	Deficiencia de fosforilasa nucleósidos de purina	ADA	15%
	Disgenesia reticular	PNP	
		AK2	

booksmedicos.org

en el crecimiento. Los recién nacidos por lo general parecen normales, pero desarrollan diarrea, neumonía, otitis, sepsis e infecciones cutáneas durante los primeros meses de vida.

El trasplante de médula ósea es el tratamiento indicado, aunque resulta una urgencia pediátrica.

Inmunodeficiencias humorales

Deficiencia selectiva de IgA

La deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia primaria más común; la incidencia es de uno por cada 300 a 600 nacidos vivos. La mayoría de los pacientes son clínicamente asintomáticos; cuando se presentan síntomas, los más comunes son infecciones sinopulmonares y gastrointestinales.

Al parecer la inmunodeficiencia se debe a una desregulación de la expresión de los genes de la respuesta inmunológica humoral; en algunos pacientes se restringe a subclase de IgA (IgA1 o IgA2).

Hay enfermedades asociadas con la deficiencia selectiva de IgA, en particular enfermedades autoinmunes; las alergias y la enfermedad celiaca son también más comunes en estos pacientes que en la población general. En varios pacientes se ha observado progresión a inmunodeficiencia común variable (CVID, del inglés *Common Variable Immunodeficiency*).

El diagnóstico definitivo se realiza cuando el paciente, femenino o masculino, rebasa los cuatro años de edad, presenta niveles de IgA sérica < 7 mg/dl (0.07 g/L), niveles IgG e IgM normales y se han descartado otras causas de hipogammaglobulinemia.

El tratamiento consta de antibiótico cuando hay infecciones agudas. El seguimiento se debe hacer a intervalos regulares para descartar la evolución a CVID, el desarrollo de autoinmunidad o de neoplasia.

Deficiencia de subclases de IgG

La deficiencia de subclases de IgG es una enfermedad relativamente común y el factor hereditario es variable; se caracteriza por niveles de IgG total normales con la disminución de más de una subclase de IgG, lo que puede provocar un defecto grave en la respuesta inmunológica humoral. Se desconocen los defectos moleculares que producen el déficit de las subclases de IgG. Los pacientes suelen ser asintomáticos, aunque también pueden sufrir infecciones virales y bacterianas recurrentes. El cuadro clínico se relaciona con el tipo de déficit de subclase de IgG, según se explica en seguida.

El déficit de IgG1 es la subclase más abundante; su disminución se asocia con infecciones recurrentes y puede presentarse con disminución de otras subclases, como IgG3.

El déficit de IgG2 implica que la mayoría de los pacientes con disminución o ausencia de IgG2 tienen también deficiencia selectiva de IgA y pueden ser susceptibles a infecciones causadas por bacterias encapsuladas, como *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* o *N. meningitidis*.

El déficit de IgG3 en individuos sintomáticos se asocia normalmente con déficit de otras subclases de IgG.

El déficit de IgG4 es muy difícil de establecer, ya que esta subclase se encuentra en concentraciones muy pequeñas en individuos sanos.

Los criterios de la ESID (por sus siglas en inglés *European Society for Immunodeficiencies*) para establecer el diagnóstico de deficiencia de subclases de IgG es exponen a continuación.

Pacientes con infecciones recurrentes/graves que cumplan con lo siguiente:

a) Edad > 7 años.
b) Niveles normales de IgM e IgA y al menos dos subtipos de IgG debajo del percentil 5 para su edad.
c) Respuesta pobre a algunas vacunas.

El tratamiento es sintomático, se usan antibióticos de forma profiláctica. La terapia sustitutiva con inmunoglobulina intravenosa o subcutánea debe quedar restringida a aquellos pacientes con respuesta alterada a antígenos proteicos y polisacáridos con los que se les ha inmunizado.

El pronóstico por lo general es bueno. Se debe hacer un seguimiento periódico de los niveles de inmunoglobulinas y linfocitos para descartar la posible evolución a CVID.

Inmunodeficiencia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton)

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X fue la primera inmunodeficiencia primaria identificada en 1952 por Bruton. Se caracteriza por ausencia de linfocitos B en la sangre periférica y los órganos linfoides debido a un defecto molecular que imposibilita que sobrevivan. Afecta exclusivamente a varones. Su incidencia es de uno por cada 200 000 recién nacidos vivos masculinos; las mujeres son portadoras y no presentan manifestaciones clínicas.

booksmedicos.org

Esta deficiencia se origina por una alteración en el gen *Btk* (gen que codifica la Bruton tirosina quinasa o btk) en el cromosoma Xq21.3-q22. La forma más frecuente es por defecto en la cadena μ, que está relacionada con la maduración y proliferación del linfocito B; la falta de actividad de esta proteína genera un bloqueo en la maduración a nivel del estadio de células pre-B.

En cuanto al cuadro clínico se presentan infecciones recurrentes de los 4 a los 6 meses de edad por bacterias encapsuladas; infecciones respiratorias como otitis, sinusitis, bronquitis y neumonía; infecciones gastrointestinales (diarrea bacteriana); infecciones cutáneas como impétigo, celulitis, abscesos o forúnculos; artritis crónica por ureaplasma o micoplasma; infecciones virales como meningoencefalitis por enterovirus (ecovirus o Coxsackie virus). También se presentan enfermedades autoinmunes como púrpura trombocitopénica autoinmune, neutropenia y artritis reumatoide. En el examen físico se observa la ausencia de ganglios linfáticos superficiales y tonsilas.

Se presenta linfopenia y neutropenia graves del 10 a 25% de los pacientes. Las inmunoglobulinas séricas son indetectables o están francamente disminuidas (la IgG por lo regular es menor de 200 mg/dl) y la IgA e IgM están ausentes o muy disminuidas (< 20 mg/dl), al igual que los linfocitos B en la sangre periférica (< 2%). La determinación de anticuerpos específicos en respuesta a vacunas como la 23 valente de neumococo (T independiente) está disminuida, y frente a la vacuna del tétanos (T dependiente) está normal o disminuida.

El diagnóstico definitivo se emite en pacientes masculinos con < 2% de linfocitos B $CD19^+$ y al menos uno de los siguientes parámetros: mutaciones del gen *BTK*; ausencia del RNAm de la proteína btk por *Northern blot* de neutrófilos o monocitos; ausencia de btk en monocitos o plaquetas; primos, tíos o sobrinos maternos con < 2% de linfocitos B $CD19^+$.

El tratamiento incluye el uso de antibióticos profilácticos y gammaglobulina a dosis sustitutivas; debe iniciarse entre los 10 y los 12 meses de edad; se administra gammaglobulina IV a dosis estándar de 400 mg/kg de peso cada 21 días o según las necesidades del paciente. Además, se administra gammaglobulina subcutánea a dosis de mantenimiento, 100 mg/kg peso/semana, tras una dosis inicial de ataque hasta alcanzar los niveles óptimos.

Inmunodeficiencia común variable

La inmunodeficiencia común variable es la más común, se caracteriza por bajos niveles de IgG, IgA y/o IgM, con una falla en la producción de anticuerpos específicos. La mayoría de los pacientes son diagnosticados entre los 20 y los 40 años de edad. La incidencia se estima en uno por cada 10 000 a 50 000. No hay predisposición de género.

Con base en los criterios de la Sociedad Europea y Americana de Inmunodeficiencias, el diagnóstico de CVID se sustenta en lo siguiente: pacientes femeninos o masculinos que presentan disminución de IgG de al menos dos desviaciones estándar debajo de la media para la edad, y de al menos una de IgM o IgA cualquier isotipo.

a) Inicio de la inmunodeficiencia a la edad de dos años o más.
b) Ausencia de isohemaglutininas y/o pobre respuesta de anticuerpos específicos a vacuna de polisacáridos.
c) Exclusión de otra causa de hipogammaglobulinemia.

En 20% de los pacientes se han descrito mutaciones en genes asociados con la diferenciación de linfocitos B:

a) Familia de receptores del TNF, que regulan supervivencia y homeostasis del linfocito B, como TACI, TNFRSF13B, BAFF-R y BCMA.
b) Familia CD28: ICOS (coestimulador inducible) sobre linfocitos T.
c) Complejo de coestimulación de linfocitos B: CD19, CD81, CD21 y CD20.

Los pacientes pueden ser clasificados en dos grupos; éstos abarcan sujetos con una historia de infecciones y aquellos que pueden tener infecciones pero, además, una variedad de condiciones inflamatorias y/o autoinmunes. Las condiciones autoinmunes pueden ser síndrome antifosfolípidos, diabetes mellitus, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia perniciosa, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, uveítis, esclerosis múltiple, neutropenia, cirrosis biliar primaria, lupus eritematoso sistémico, enfermedad tiroidea autoinmune, vasculitis, psoriasis y vitíligo.

Los pacientes presentan infecciones recurrentes o crónicas, en particular sinusitis, otitis, bronquitis y neumonía ocasionadas por bacterias encapsuladas como *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae o Mycoplasma* spp. La morbimortalidad de los pacientes con CVID se debe a las secuelas de las infecciones recurrentes del tracto respiratorio, que incluyen sinusitis crónica, pérdida auditiva y bronquiectasias.

El tracto gastrointestinal es el segundo órgano involucrado en infecciones de 10 a 40% de los pacientes con CVID. Los patógenos que causan infección

booksmedicos.org

gastrointestinal son *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Cryptosporidium parvum*, CMV, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*, HBV y HCV. La enfermedad inflamatoria intestinal ocurre de 19 a 23% y causa diarrea crónica, pérdida de peso, esteatorrea y malabsorción. En la biopsia la mucosa gastrointestinal contiene linfocitos intraepiteliales; la hiperplasia nodular linfoide es común y puede dañar la absorción de nutrientes.

Las linfadenopatías (usualmente cervicales, mediastinales o abdominales) son comunes en los pacientes con CVID. La incidencia de esplenomegalia es de casi 30% en la mayoría de las series y puede ser masiva en algunos casos, lo cual parece ser una condición estable. La incidencia de linfoma y otras malignidades se incrementa; el linfoma de células B no Hodgkin es el más común.

El tratamiento incluye el reemplazo con gammaglobulina; la dosis inicial recomendada para reemplazo en inmunodeficiencias humorales incluye un bolo de 1 mg/kg seguido de una infusión mensual que inicia en 400 mg/kg, mientras que las infusiones de inmunoglobulina subcutánea suelen iniciar en 100 a 200 mg/kg/semana. En niños pequeños y lactantes se administran de 5 a 7 ml de inmunoglobulina subcutánea por sitio y son bien tolerados; en adultos el volumen por sitio es por lo general de 15 a 20 ml. Se ha reconocido la posibilidad de generar anticuerpos anti-IgA en pacientes en quienes coexiste una deficiencia de IgA, pero puede minimizarse con el uso de preparaciones bajas en IgA.

Los antibióticos están indicados como elección en la terapia de infecciones agudas; su administración continua como medida profiláctica está aprobada en pacientes con bronquiectasias o infecciones persistentes. Sin embargo, algunos autores sugieren que esta medida debe evitarse porque se incrementa el riesgo de infecciones con hongos y otros organismos resistentes.

Se debe realizar un tamizaje de manera regular en estos pacientes para diagnosticar posibles complicaciones; se recomienda usar programas de tamizaje para cáncer, específicos y ajustados a la edad, recomendados para el público en general y aplicados a los pacientes con CVID.

SÍNDROMES BIEN DEFINIDOS

Síndrome de Wiskott-Aldrich

En 1954 Robert Aldrich identificó la tríada clínica que distingue a este síndrome: eccema, infecciones recurrentes y trombocitopenia, con una transmisión ligada al cromosoma X.

La incidencia se estima en uno por cada 10 millones de recién nacidos vivos varones. Es una inmunodeficiencia primaria causada por defectos en la proteína que codifica el gen *WAS*, localizado en el brazo corto del cromosoma X (*locus* 11.23-11.22), que codifica para la proteína WASp (del inglés *Wiskott–Aldrich Syndrome Protein*). Ésta se expresa de manera selectiva en células hematopoyéticas y es un regulador clave del citoesqueleto y de la señalización de múltiples funciones celulares, en especial de la motilidad celular y la sinapsis inmunológica (Figura 21-1).

El síndrome de Wiskott-Aldrich se distingue por la presencia de trombocitopenia con plaquetas pequeñas, volumen plaquetario menor de siete femtolitros (fL), eccema e infecciones piógenas y oportunistas recurrentes, así como por provocar mayor riesgo de linfomas y autoinmunidad.

Las manifestaciones tempranas a menudo están presentes al nacer y consisten en petequias, hematomas, diarrea sanguinolenta y desarrollo de infecciones recurrentes, en particular otitis media purulenta (78%), neumonías (45%), neumonía por *P. jirovecii* (9%) y sinusitis (24%); además, se presentan infecciones por herpes simple (12%) y por *Candida* sp. en 10% de los casos. El eccema suele aparecer durante el primer año de vida. Las enfermedades autoinmunes son frecuentes hasta en 40% de los pacientes y cursan con anemia hemolítica, vasculitis y púrpura de Schönlein-Henoch.

Los niveles de IgM se encuentran disminuidos, los de IgG normales y los de IgE e IgA aumentados. Hay disminución de las isohemaglutininas y de la respuesta de anticuerpos específicos a Ag polisacáridos, lo mismo que de la respuesta a antígenos proteicos. En cuanto a la inmunidad celular, la respuesta proliferativa a mitógenos y células alogénicas también se encuentra disminuida. Las células NK presentan una marcada disminución de la concentración de F-actina en la sinapsis.

Asimismo, el diagnóstico definitivo considera pacientes masculinos con trombocitopenia congénita (< 70 000/mm^3 plaquetas), plaquetas pequeñas y al menos una de las siguientes condiciones: mutación de la proteína WASp; ausencia de mRNA de WASp en el análisis de linfocitos por *Nothern blot*; ausencia de WASp en los linfocitos; primos maternos, tíos o sobrinos con plaquetas pequeñas y trombocitopenia (Figura 21-2).

El tratamiento definitivo es el trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas, aunque la terapia génica con vectores lentivirales también se ha implementado con éxito. Se administran antibióticos profilácticos contra *P. jirovecii*, así como gammaglobulina a dosis sustitutivas. Las transfusiones se consideran en casos graves; éstas deben ser CMV negativas e irradiadas.

booksmedicos.org

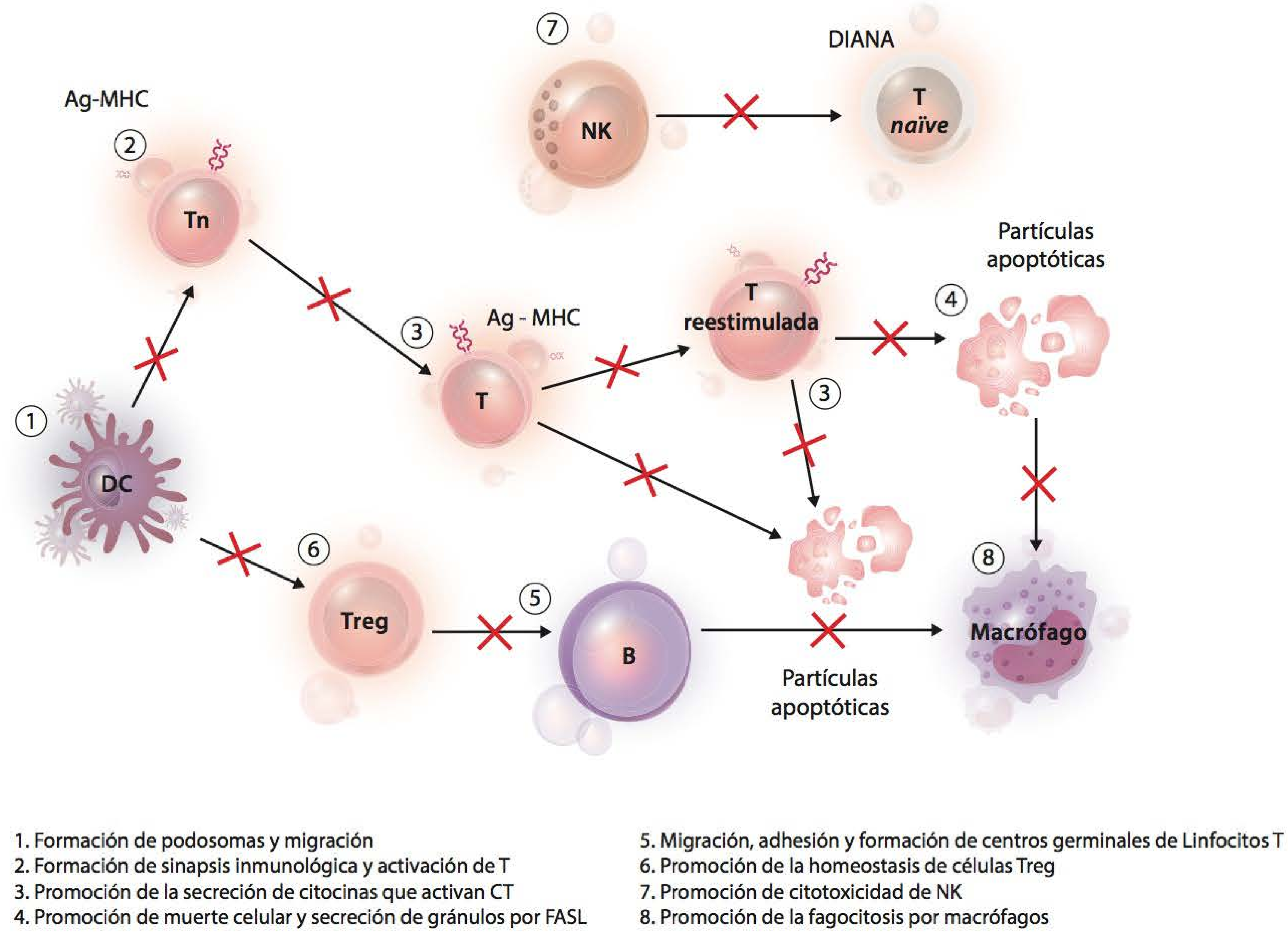


Figura 21-1. Procesos celulares que se afectan en el Síndrome de Wiskott-Aldrich
Las mutaciones en la Proteína del Sindrome de Wiskott-Aldrich (WASp) afectan con mayor intensidad a los trombocitos (plaquetas), la formación de factores de crecimiento y las células del sistema inmunológico.

Las principales causas de muerte en estos pacientes son hemorragias, infecciones y neoplasias malignas asociadas con el virus Epstein-Bar (EBV).

Ataxia telangiectasia

La ataxia telangiectasia es una enfermedad neurodegenerativa progresiva de transmisión autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen de la ataxia telangiectasia mutado (ATM), que se localiza en el *locus* 11q22-23. Da lugar a deficiencias en la expresión de la proteína de la ataxia telangiectasia mutada (ATM), que se encuentra presente sobre todo en el núcleo celular; las células progenitoras neuronales en división constituyen el ejemplo de su máxima expresión.

Se ha demostrado que la proteína ATM está implicada en funciones muy importantes, como la transducción de señales mitóticas, la condensación del cromosoma, la recombinación meiótica, lo mismo que en la reparación y la regulación de los puntos de control del ciclo celular en respuesta a diferentes estímulos no inflamatorios de daño celular, entre éstos el bloqueo de la replicación del DNA, la ruptura de su doble hélice, así como la acción de radiaciones ionizantes.

Esta inmunodeficiencia se presenta con ataxia cerebelosa, telangiectasias oculocutáneas e infecciones recurrentes, como otitis y neumonías.

Una de sus características importantes es la hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes y la falla en los mecanismos normales para la reparación del DNA, responsables de rupturas cromosómicas que involucran en particular a los genes que codifican para los receptores del antígeno en el linfocito T y las inmunoglobulinas de superficie en los linfocitos B.

booksmedicos.org

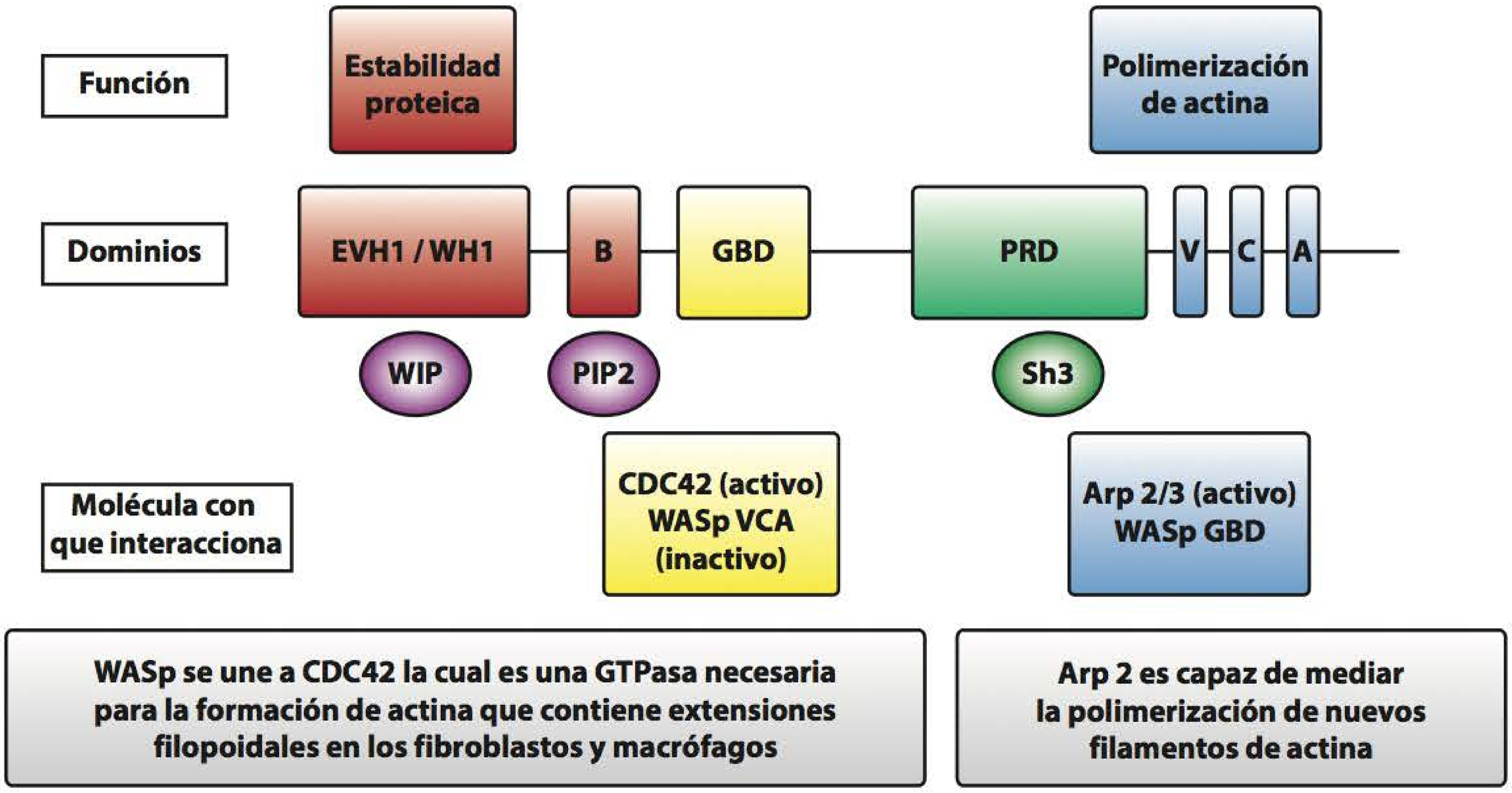


Figura 21-2. Estructura de la Proteína del Síndrome de Wiskott-Aldrich (WASp)
Se considera que la WASp cumple un papel esencial en la señalización y la conformación de la estructura celular. Se expresa primordialmente en las células hematopoyéticas.

La ataxia suele hacerse evidente cuando el niño comienza a caminar y mantiene un curso progresivo; hacia los 10 a 12 años de edad puede resultar incapacitante. Las telangiectasias aparecen a edades variables, por lo general antes de los 5 años de edad (entre los 3 y 6) en la conjuntiva bulbar y/o los pabellones auriculares, el dorso de la nariz y las superficies expuestas de las extremidades. Las infecciones sinopulmonares recurrentes aparecen en 80% de los pacientes. En más de 50% de los pacientes se desarrollan enfermedades neoplásicas sobre todo del sistema linforreticular, como leucemias y linfomas; también se han reportado seminoma testicular y carcinoma mucoepidermoide de la glándula parótida. Es característico encontrar la alfafeto proteína elevada en 95% de los casos.

El pronóstico es desfavorable; los pacientes suelen fallecer en la segunda década de la vida por complicaciones pulmonares o enfermedad linfoproliferativa (Figura 21-3).

Síndrome de hiper-IgE

El síndrome de hiper-IgE, o síndrome de Job, es una inmunodeficiencia primaria de fagocitos que se manifiesta con abscesos recurrentes por *S. aureus*, neumonías de repetición con formación de neumatoceles y concentraciones séricas de inmunoglobulina E mayores a 2 000 UI/ml. Se han descrito las variedades dominante y recesiva.

La prevalencia estimada es de < 1 por cada millón de recién nacidos vivos. De 60 a 70% de los casos son herencia autosómica dominante. En pacientes con síndrome de hiper-IgE autosómico dominante se propuso hace poco que el origen puede ser una deficiencia en la producción de IFN-γ, secundario a una mutación de STAT3. Por ello, no puede inhibirse la producción de IgE, lo que genera un incremento de la misma y altera la actividad de las células mononucleares; además, dado que el IFN-γ es el principal activador de los neutrófilos, la supervivencia y acción de esta línea celular se encuentra alterada.

Los pacientes presentan dermatitis pruriginosa en los primeros días o semanas de vida, infecciones de piel que no son superficiales como en los atópicos sino profundas (abscesos o forúnculos). El fenotipo facial es tosco; asimetría facial con frente prominente, ojos hundidos, puente nasal ancho, punta nasal carnosa y prognatismo leve. También se presenta aplastamiento de las vértebras lumbosacras en adultos o niños mayores, osteoporosis y fracturas óseas, escoliosis, retención de dentición primaria, hiperextensibilidad de las articulaciones, eccema crónico e infecciones recurrentes de inicio en la infancia que afectan la piel y los pulmones. Las bacterias aisladas con mayor frecuencia son *S. aureus*, *S. pneumoniae*,

booksmedicos.org

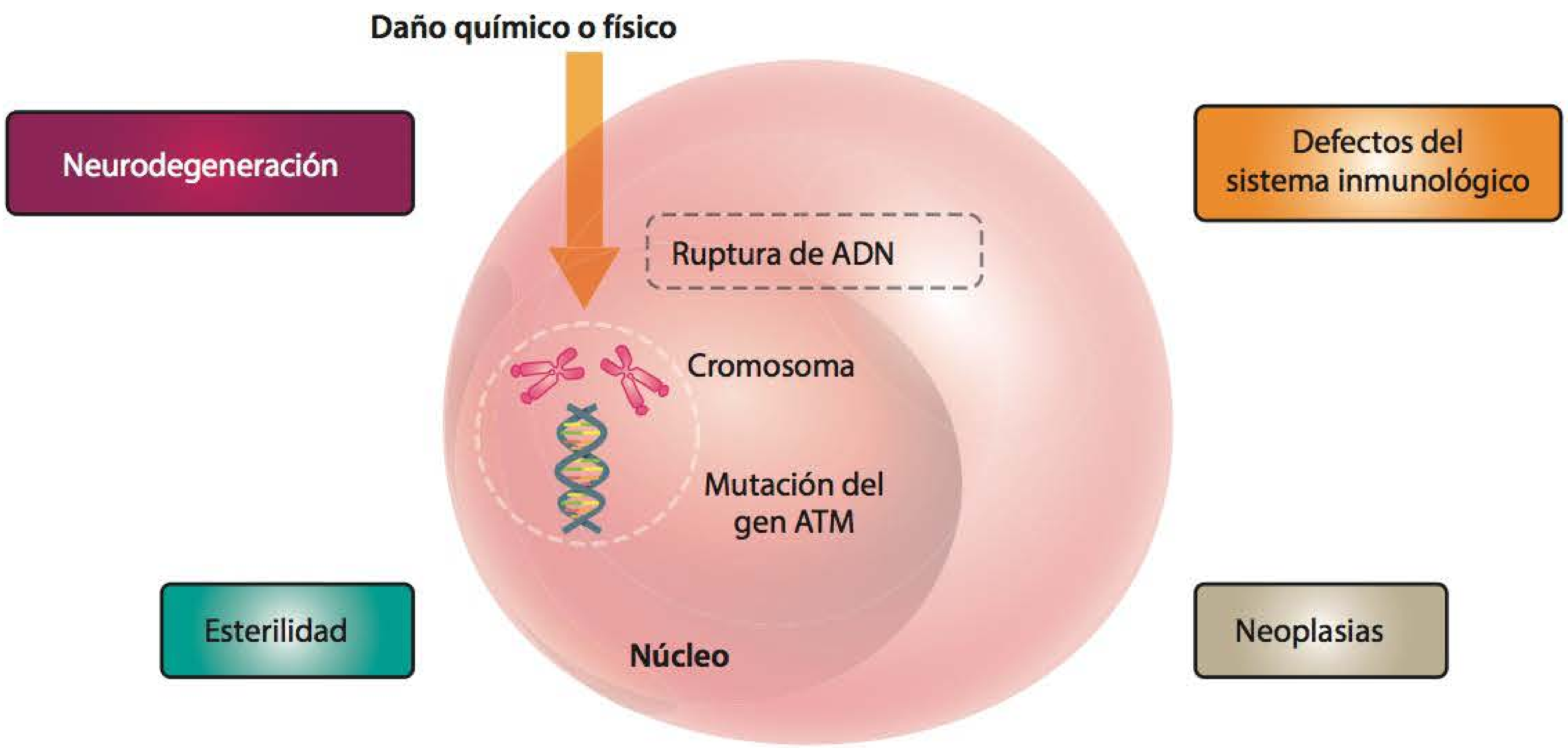


Figura 21-3. Ataxia telangiectasia
El gen ATM tiene funciones de *señal* que intervienen en el control del ciclo celular, la recombinación de DNA, la apoptosis y otras respuestas celulares al daño de DNA. Las anormalidades en este control mediado por ATM producen DNA dañado, con lo cual se acumulan las roturas cromosómicas con el paso del tiempo y la célula muere. Estos fenómenos afectan sobre todo a los timocitos, linfocitos B inmaduros, las células de Purkinje del sistema nervioso central y el endotelio vascular. La mutación del gen ATM causa defectos en la reparación del ADN, también está involucrado en la inactivación de proteínas supresoras de tumores

H. influenzae y bacterias entéricas gramnegativas. Son comunes las infecciones fúngicas, como candidiasis mucocutánea y aspergilosis pulmonar.

El diagnóstico se realiza con el cuadro clínico y con el apoyo de los criterios de Grimbacher; sin embargo, hay que mencionar que estos últimos fueron propuestos para su aplicación en familiares de pacientes con síndrome de hiper-IgE. El punto de corte propuesto para establecer el diagnóstico es de 40 puntos, el diagnóstico probable entre 20 y 40 puntos, y el poco probable menos de 20 puntos. Los valores de IgE están por arriba de 2 000 UI/ml; IgG, IgA e IgM normales.

El tratamiento incluye cuidados de la piel y tratamiento temprano de las infecciones con antibióticos profilácticos tópicos y por vía oral. Se ha observado que el ácido ascórbico de 2 a 4 g/día y cimetidina pueden incrementar la quimiotaxis del neutrófilo.

La gammaglobulina a dosis de 2 mg/kg disminuye la producción de IgE, el eccema y las infecciones por *S. aureus*. El IFN-γ recombinante a dosis de 0.05 mg/m^2 tres veces por semana durante 2 semanas induce la disminución de hasta 50% de la producción de IgE. El trasplante de células hematopoyéticas alogénico no es recomendable en la mayoría de los pacientes.

Enfermedades autoinflamatorias

Fiebres periódicas

Fiebre mediterránea familiar

Las enfermedades autoinflamatorias son un defecto de síndrome autoinflamatorio con brotes espontáneos y autolimitados de inflamación sistémica en ausencia de patógenos, autoanticuerpos o linfocitos T antígeno específicos ni neoplasias. Se deben a mutaciones en genes involucrados en la inflamación, la secreción de citocinas y/o la apoptosis. Tres entidades presentan una clínica similar y se denominan fiebres periódicas familiares: la fiebre mediterránea familiar, la deficiencia de mevalonato cinasa y el síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS).

La fiebre mediterránea familiar tiene una incidencia de uno por cada 200 a 1 000 recién nacidos vivos; es más frecuente en los grupos étnicos de la región mediterránea. Es de herencia autosómica recesiva. Se debe a una mutación en el gen *MEFV*, en el cromosoma 16p, que codifica la proteína marenostrina o pirina. El diagnóstico de sospecha se realiza con

booksmedicos.org

base en ataques febriles que duran varios días o semanas, rara vez meses, y se acompañan de síntomas transitorios inexplicables. También se consideran los ataques previos con fiebre inexplicable, la historia familiar de ataques semejantes y el origen étnico. El diagnóstico de confirmación se realiza al demostrar la presencia de mutaciones en el gen *MEFV*. El tratamiento es farmacológico con colchicina, que es capaz de inhibir los ataques y prolongar los intervalos entre éstos.

Enfermedades no relacionadas con el inflamosoma

Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)

El TRAPS es un síndrome muy raro de herencia autosómica dominante, autoinflamatorio familiar que cursa con episodios recurrentes de inflamación sistémica. Su incidencia es desconocida, aunque se han descrito los casos de 200 familias. Se debe a una mutación en el gen *TNFRSF1A* en el cromosoma 12p13.2 que codifica la proteína TNFR1 (primer miembro de la superfamilia de receptores del TNF) o p55TNFR o CD120a. El diagnóstico de sospecha incluye ataques febriles más otros síntomas que duran de varios días a semanas, acompañados de síntomas transitorios inexplicables como dolor abdominal, artralgias, erupción, orquitis, pleuritis y linfadenopatía; también se toman en cuenta la historia familiar y el origen étnico. El diagnóstico de confirmación se establece cuando se demuestra la presencia de mutaciones en el gen *TNFRS1A*. El tratamiento es farmacológico con antiinflamatorios no esteroides (AINE) más prednisona a dosis altas (> 10 a 20 mg/día) durante los brotes.

Enfermedades de desregulación inmunológica

Enfermedad de Chédiak-Higashi

La enfermedad de Chédiak-Higashi es un desorden autosómico recesivo de todos los gránulos lisosomales contenidos en las células con características clínicas que envuelven los sistemas hematopoyéticos y neurológicos. Se origina por mutaciones del gen *chs1* que codifica para la proteína LYST, que se localiza en el cromosoma 1q42.1-42.2. Dicha proteína es la encargada de la regulación del transporte lisosomal y la función del citoesqueleto. Este defecto impide la formación normal de los fagolisosomas y los melanosomas, que son vesículas importantes en el proceso de fagocitosis.

La afectación en la síntesis o el mantenimiento de organelas de almacenamiento y secreción tiene repercusión en diversas líneas celulares y afecta, entre otros, a los lisosomas de leucocitos y fibroblastos, los gránulos densos de las plaquetas, los gránulos azurófilos de los neutrófilos y los melanosomas de los melanocitos. En lo que respecta a la hematopoyesis mieloide, en los estadios más inmaduros de esta línea celular los gránulos azurófilos se fusionan entre sí y, junto con componentes de la membrana citoplásmica, forman megagránulos que tienen un contenido disminuido de enzimas hidrolíticas. Como resultado, hay agregación espontánea de moléculas de superficie que produce activación celular, consumo elevado de oxígeno y, por último, conduce a apoptosis. Ésta es la causa de la neutropenia observada en estos pacientes.

La enfermedad se caracteriza por causar a los pacientes infecciones bacterianas recurrentes por *S. aureus* y estreptococos betahemolíticos, defectos en los nervios periféricos, retraso mental, albinismo ocular y cutáneo parcial, disfunción plaquetaria y enfermedad periodontal intensa.

El estudio microscópico del cabello muestra grandes acúmulos de pigmento distribuidos homogéneamente a lo largo de la médula, mientras que el análisis con espectrofotometría pone de manifiesto un aumento de la reflectancia. En el iris, las coroides y el epitelio ciliar existe hipopigmentación de grado variable; las células epiteliales de la retina están desprovistas de pigmento casi por completo. En cuanto al aspecto neurológico, predomina una neuropatía periférica y de pares craneales, déficit sensorial, debilidad y convulsiones. Alrededor de 10% de los pacientes tiene un curso relativamente benigno, y sus únicas manifestaciones clínicas son las neurológicas, en particular debilidad progresiva.

Más de 80% de los pacientes termina por desarrollar la denominada fase acelerada. Su aparición pude ocurrir en cualquier momento después del nacimiento y se caracteriza por proliferación linfohistiocítica que remeda un linfoma y que afecta múltiples órganos (el hígado, el bazo y la médula ósea). Los pacientes presentan linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y fiebre, así como pancitopenia y datos clínicos de hemorragia. Aumenta la susceptibilidad a infecciones, que cursan con afectación progresiva del estado general y fallo multiorgánico, lo que suele conducir a la muerte. El desencadenamiento de la fase acelerada se ha vinculado a una respuesta

booksmedicos.org

anómala de los linfocitos NK y Tc y, al final, de los macrófagos ante una infección vírica causada por EBV u otros virus.

El diagnóstico se establece por medio de la sospecha clínica y el estudio citológico de grandes inclusiones en todas las líneas de la hematopoyesis; en particular la serie mieloide neutrofilia y eosinofilia, sobre todo con el estudio molecular para detectar mutaciones del gen *LYST*.

Síndrome de Griscelli tipo 2

El síndrome de Griscelli es una enfermedad autosómica recesiva muy rara, con tres variantes moleculares que tienen un trastorno de grado variable de la pigmentación ocular, en la piel y en el cabello. Se han descrito tres subtipos; el síndrome de Griscelli 2 está ligado a mutaciones de *RAB27A* y su principal manifestación es la inmunodeficiencia, que suele seguirse de una fase acelerada que cursa con proliferación linfohistiocítica sistémica, fiebre y hepatoesplenomegalia. Suele acabar con pancitopenia y diátesis hemorrágica, y puede originar manifestaciones neurológicas secundarias por la infiltración hacia el sistema nervioso.

El diagnóstico es clínico con pacientes que presentan hipopigmentación asociada con alteraciones neurológicas o signos de la fase acelerada de la enfermedad. El examen microscópico del cabello apoya el diagnóstico (el bulbo piloso contiene acúmulos de gránulos grandes pigmentados, en lugar de la distribución de pequeños gránulos pigmentados del cabello normal). El diagnóstico de confirmación se realiza por medio del análisis de la mutación del DNA.

El tratamiento consta de antibióticos para las infecciones recurrentes e inmunoglobulina intravenosa a dosis sustitutiva. Para la fase acelerada se ha usado ciclosporina, ciclofosfamida, busulfan y etopósido con resultados variables. El único tratamiento curativo es el trasplante de células hematopoyéticas.

Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar

Es un síndrome hemofagocítico de herencia autosómica recesiva. La incidencia es de uno por cada 50 000 recién nacidos vivos y los afectados debutan en la primera infancia. La linfohistoicitosis hemofagocítica familiar se puede subdividir en los siguientes cuatro subtipos de acuerdo con el gen alterado.

La LHF 2 implica un defecto en el gen *PRF1*, cromosoma 10q21-22, y representa alrededor de 30% de los casos. La deficiencia de la proteína perforina impide la formación de poros y el acceso correcto de las granzimas a las células blanco.

La LHF 3 conlleva un defecto en el gen *UNC13D*, cromosoma 17q25, y representa cerca de 30% de los casos. La proteína Munc 13-4 alterada impide la maduración y exocitosis de los gránulos citotóxicos.

La LHF 4 implica un defecto en gen *STX11*, cromosoma 6q24. Se piensa que los defectos en la sintaxina 11 impiden la fusión de los gránulos a la membrana.

La LHF 5 conlleva un defecto en el gen *STXBP2* cromosoma 19p13. La proteína de unión a sintaxina 2 alterada no permite la expresión estable de sintaxina 11, lo que afecta de modo similar a los defectos en sintaxina 11. La expresión de perforina está muy disminuida o ausente en las células NK y los linfocitos Tc.

El diagnóstico se realiza cuando se cumplen al menos cinco de los ocho criterios establecidos por la Histiocyte Society:

a) Fiebre
b) Esplenomegalia
c) Citopenia en dos o más series con Hb < 9 g/dl o < 10 g/dl en pacientes con < 4 semanas de edad, trombocitopenia < 100 000/mm^3 y/o neutropenia < 1 000/mm^3
d) Hipertrigliceridemia > 265 mg/dl y/o hipofibrinogenemia < 1.5 g/L
e) Hemofagocitosis sin evidencia de malignidad
f) Actividad de linfocitos NK disminuida o ausente
g) Niveles de ferritina > 500 µg/L
h) Niveles de CD25 soluble > 2 400 UI/ml

El tratamiento incluye el uso de inmunoquimioterapia a base de corticoesteroides IV, a la que se suman ciclosporina A, etopósido e inmunoglobulina IV.

El trasplante de células hematopoyéticas de donante HLA idéntico o haploidéntico familiar tras completar la fase de tratamiento con inmunoquimioterapia tiene mejores resultados cuanto más temprano se realice. Sin el trasplante, los pacientes fallecen en 95% de los casos.

DEFECTOS DE APOPTOSIS DE LINFOCITOS

Síndrome linfoproliferativo autoinmune

El síndrome linfoproliferativo autoinmune es causado por una mutación del gen *TNFRSF* que codifica para la proteína Fas (CD95/APO1/TNFRSF6) que se

booksmedicos.org

encuentra en la membrana plasmática de los linfocitos. Dicha proteína interviene en la apoptosis de los linfocitos después de que han sido activados y han proliferado en respuesta al antígeno. La mutación de este gen es el defecto génico más frecuente.

El defecto en la apoptosis provoca un acúmulo de linfocitos en los órganos linfoides secundarios, lo que da lugar a manifestaciones linfoproliferativas en forma de adenomegalias y esplenomegalia crónica. Existe el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes, en especial citopenias como anemia hemolítica, trombocitopenia o neutropenia autoinmune, y con menos frecuencia glomerulonefritis y vasculitis cutáneas. El pronóstico está en función del riesgo aumentado de presentar linfomas.

Los pacientes presentan acumulación tanto en la sangre como en los órganos linfoides secundarios de un subtipo de linfocitos T que no expresan la molécula CD4 ni CD8 (linfocitos T dobles negativos). La molécula que identifica a los linfocitos T es el receptor para el antígeno TCR. Existen dos tipos de TCR, ya sea que tengan cadenas αβ o cadenas γδ, suelen ser dobles negativos y pueden encontrarse en la sangre periférica en un pequeño porcentaje (menor de 5% de los linfocitos). En el síndrome linfoproliferativo autoinmune se encuentran elevados los linfocitos T TCR αβ que no expresen CD4 ni CD8. Es frecuente la hipergammaglobulinemia.

Para confirmar el diagnóstico es preciso demostrar *in vitro* un defecto de la apoptosis de los linfocitos. Hay tres criterios de diagnóstico:

a) Síntomas clínicos de linfoproliferación.
b) Linfocitos T dobles negativos (CD3+αβCD4-CD8-) en número superior a 1% de los linfocitos totales.
c) Demostración *in vitro* del defecto de la apoptosis de linfocitos.

La linfoproliferación responde a la administración de glucocorticoides o inmunosupresión farmacológica, pero recurre al suspenderlas, por lo que sólo se da tratamiento si hay comorbilidades intensas o enfermedad autoinmune.

La linfoproliferación aparece en forma temprana en la infancia y tiende a desaparecer a partir de la adolescencia, pero el riesgo de malignización aumenta con la edad.

Defecto de CD95L (Fas ligando)

El defecto de CD95L es un síndrome raro de herencia autosómica dominante o recesiva, caracterizado por una desregulación del sistema inmunológico por defecto en la apoptosis, asociada con fenómenos autoinmunes. Su incidencia es desconocida. Se debe a una mutación en el gen *TNFSF6* ubicado en el cromosoma 1q23, que codifica la proteína CD95L o FasL. Los pacientes presentan linfoproliferación durante los primeros años de vida, que disminuye a partir de la adolescencia y puede desaparecer con la edad. Es poco frecuente la presencia de fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso. Los fenómenos autoinmunes aparecen de 50 a 70% de los casos. El diagnóstico de confirmación se realiza demostrando la presencia de mutaciones en el gen *TNFRSF6*; sin embargo, es necesario confirmar que estas mutaciones son patologías y no polimorfismos por medio de un estudio funcional que demuestre la alteración de la vía de la apoptosis.

Defecto de caspasa 10

El defecto de caspasa 10 es un síndrome extremadamente raro de herencia autosómica recesiva, ocasionado por un defecto de la apoptosis. Su incidencia es desconocida. Se debe a una mutación en el gen *CASP 10* ubicado en el cromosoma 2q33. El cuadro clínico es similar al del síndrome linfoproliferativo autoinmune FAS. El diagnóstico de confirmación se realiza al corroborar la mutación.

Defecto de caspasa 8

El defecto de caspasa 8 es un síndrome raro de herencia autosómica dominante, provocado por un defecto de la apoptosis. Su incidencia es desconocida. Se debe a una mutación en el gen *CASP8*, localizado en el cromosoma 2q33, que codifica la caspasa 8 de la vía de apoptosis intracelular. El cuadro clínico implica mayor fenotipo autoinmune, como lupus eritematoso sistémico, mayor prevalencia de infecciones (principalmente por virus de herpes simple, sinopulmonares) y pobre respuesta frente a la vacunación. El diagnóstico se confirma al detectar la mutación.

DEFECTOS DE LA FAGOCITOSIS

Defectos de diferenciación del neutrófilo

Neutropenias congénitas graves

Los defectos de la fagocitosis son una enfermedad rara de herencia autosómica dominante que afecta la

booksmedicos.org

diferenciación de neutrófilos y cursa con neutropenia. Su incidencia es uno por cada 200 000 recién nacidos vivos. Constituye 60% de las causas de neutropenia congénita grave.

Las neutropenias congénitas graves 1 (NCG1) implican defectos en *ELANE* y *GCSFR*, como se explica en seguida.

a) Cincuenta y cuatro por ciento de los casos se relaciona con mutaciones en el gen *ELA2*, ubicado en el cromosoma 19p13.3. La elastasa es una proteína serinaproteasa que se expresa en células mieloides y su función enzimática es degradar la proteína A localizada en la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Se libera a través del retículo endoplásmico como enzima inactivada y al parecer las mutaciones descritas en el gen *ELA2* producen una enzima activada aún en el citoplasma, lo que provoca la muerte celular, ya que se ha descrito una apoptosis acelerada de los precursores granulocíticos en esta entidad.
b) Hay mutaciones puntuales en el gen *CSFR*, localizado en el cromosoma 1p35-34.3, que codifica el receptor del factor estimulante de colonias del granulocito.

Las neutropenias congénitas graves 2 (NCG2) implican un defecto del gen *GF1*. Representan 15% de los casos; las mutaciones se dan en el protooncogén *GF1*, en el cromosoma 1p22, que codifica una oncoproteína con motivos ricos en zinc o dedos de zinc.

El cuadro clínico son infecciones recurrentes en la infancia y abscesos piógenos. Cursa con infecciones en las mucosas, seguidas de afección cutánea con úlceras, abscesos, *rash*, retraso en la curación de heridas, episodios de fiebre, sinusitis, neumonía y gingivitis; 20% de los pacientes desarrolla leucemia mieloide.

El diagnóstico se realiza con un hemograma seriado e historia clínica compatible. La confirmación del diagnóstico se realiza con un estudio genético que detecte la mutación.

El tratamiento es con G-CSF en dosis entre 5 y 100 µg/kg de peso (para mantener la cifra de neutrófilos de 1 000 a 2 000/mm^3). Se administra tratamiento antimicrobiano durante los episodios infecciosos. El trasplante de células hematopoyéticas es el único tratamiento curativo.

Neutropenia cíclica

La neutropenia de herencia autosómica dominante se caracteriza por las oscilaciones en la cuenta de neutrófilos, que oscila de normal a muy baja, y se asocia con úlceras en la mucosa oral. Su incidencia es de 3.4 por cada millón de recién nacidos vivos. Se debe a una mutación en el gen *ELANE* que codifica para la proteína elastasa 2 del neutrófilo.

El cuadro clínico son episodios recurrentes de fiebre e infecciones leves orofaríngeas o cutáneas cada 21 días. En 21% de los pacientes se puede presentar cáncer, y en 10%, sepsis grave.

El diagnóstico de confirmación se realiza practicando un hemograma cada 3 días durante 8 semanas, que demuestre episodios de neutropenia < 200/mm^3 cada 3 a 4 semanas con una duración de entre 3 y 6 días. En el hemograma, además de neutropenia, se puede encontrar monocitosis.

El tratamiento incluye cuidados higiénicos orales y dentales, así como antimicrobianos adecuados en los episodios febriles. Se aplica G-CSF subcutáneo en dosis de 2 a 3 µg/kg peso/día o días alternos, que produce una rápida respuesta pero no modifica los ciclos de neutropenia. Los pacientes tienen un buen pronóstico, el curso es benigno.

Deficiencia de adhesión leucocitaria 1

La deficiencia de adhesión leucocitaria 1 (LAD-1 por sus siglas en inglés) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que comprende defectos en las cadenas β (CD18) de las moléculas LFA1 (CD11a-CD18), CR3 (CD11b-CD18) y la glicoproteína 150-95 (CR4 o CD11c-CD18). La edad de comienzo de las manifestaciones y su gravedad dependen del grado de expresión de las moléculas. Las formas graves (menos de 1% de la expresión) presentan sus primeras manifestaciones en la etapa neonatal con retraso en la caída del cordón umbilical y onfalitis, piodermitis necrotizantes, neumonía o sepsis por *S. aureus*, *Pseudomona aeruginosa* o *Escherichia coli*. Las formas moderadas (expresión entre 10 y 20%) se presentan en edades más avanzadas con otitis media aguda, fístulas de tejido celular subcutáneo y periodontitis. Son comunes las lesiones carentes de pus; a nivel hematológico hay una marcada neutrofilia: con una infección activa pueden observarse de 40 000 a 100 000/mm^3.

El diagnóstico se confirma con citometría de flujo que demuestre la ausencia o disminución de la expresión de la molécula CD18 (< 5%) en la superficie celular. También se puede demostrar la existencia de mutaciones en el gen de *ITGB2* o la ausencia de mRNA de β2 integrinas leucocitarias.

Por lo general los pacientes con fenotipo grave fallecen durante el primer año de vida a causa de infecciones si no son sometidos a trasplante de médula ósea.

booksmedicos.org

Defectos en el estallido respiratorio

Enfermedad granulomatosa crónica

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) resulta de defectos en la reducción del complejo adenina dinucleótido fosfato oxidasa, lo que resulta en la incapacidad para producir el anión superóxido necesario para destruir ciertos microorganismos, por ejemplo bacterias y hongos. En 75% de los casos se hereda como rasgo recesivo ligado al cromosoma X.

La presentación clínica más común en la infancia es una infección de piel o huesos por bacterias como *Serratia marcescens* o por hongos como *Aspergillus*. Las lesiones infectadas pueden presentar supuración prolongada, dificultad para sanar y cicatrices residuales. La neumonía es común y recurrente en estos pacientes; en 50% de los casos es provocada por hongos, por ejemplo *Aspergillus*. Otros microorganismos asociados son *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus* y *Nocardia*.

Los pacientes también pueden tener abscesos hepáticos; el estafilococo es causa de 90% de éstos. La osteomielitis afecta con frecuencia los huesos pequeños de las manos y los pies, pero también llega a afectar la columna vertebral.

La prueba más exacta y eficaz para diagnosticar la EGC es medir la producción de peróxido de hidrógeno en las células fagocíticas. El peróxido de hidrógeno producido por células fagocíticas normales oxida un compuesto llamado dihidrorodamina que al oxidarse se torna fluorescente, lo que permite su medición. El NBT es una prueba visual en la que los fagocitos que producen oxidantes adquieren un color azul y se analizan manualmente por medio del microscopio.

En cuanto al tratamiento, la piedra angular es el diagnóstico temprano y la administración de antibióticos apropiados dirigidos a los organismos. El IFN-γ reduce las infecciones en más de 70%; se observó que aumenta la inmunidad de varias formas que compensan en forma parcial el déficit en la producción de peróxido de hidrógeno; la dosis sugerida es tres veces por semana.

El trasplante de células hematopoyéticas alogénico comienza a tener cada vez más éxito con una sobrevida de alrededor de 90 a 95% (Figura 21-4).

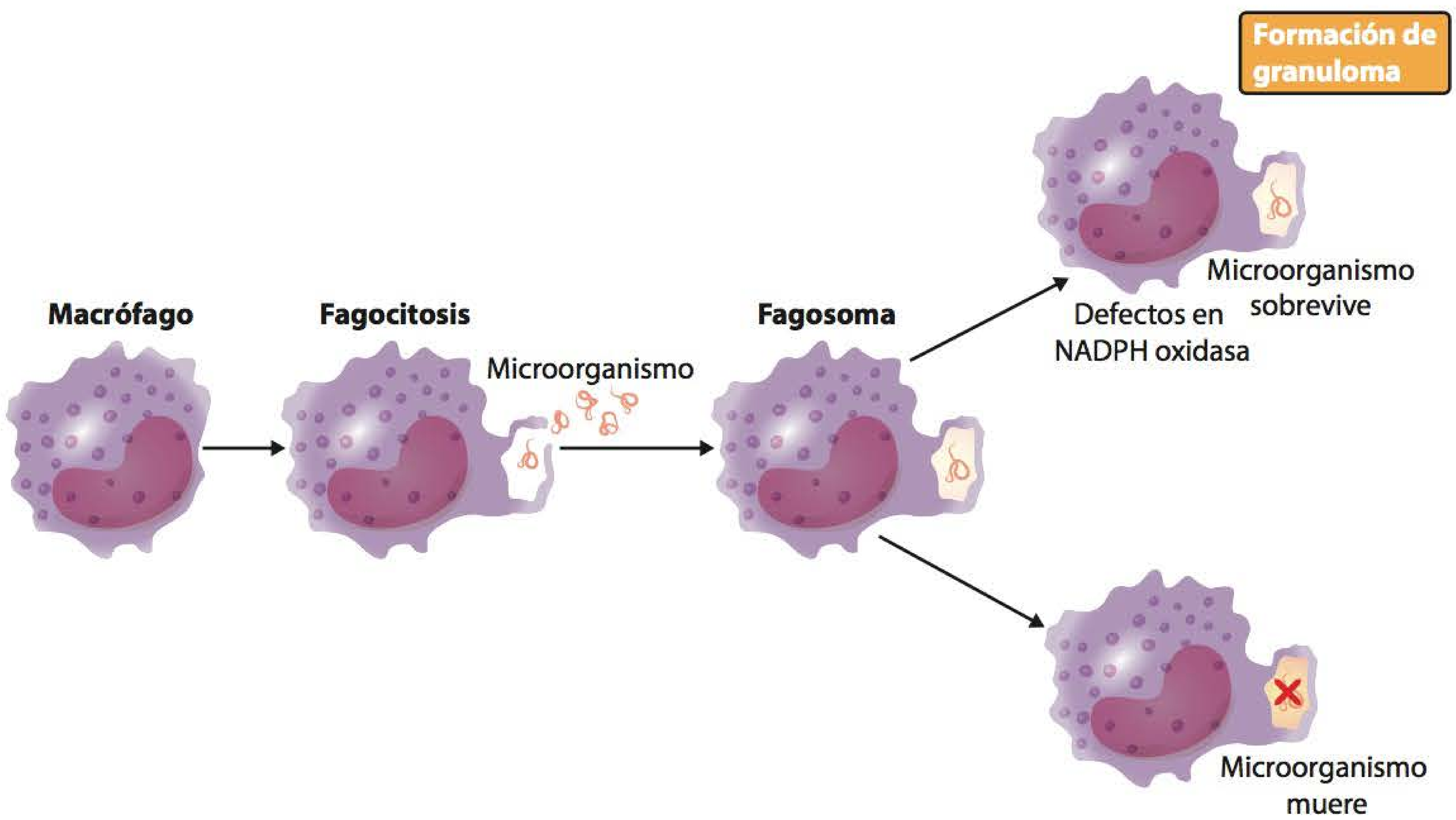


Figura 21-4. Enfermedad granulomatosa crónica
Los mecanismos utilizados para la eliminación de agentes patógenos por los fagocitos se dividen en dependientes e independientes de radicales libres de oxígeno. Las células fagocíticas dependen de la NADPH oxidasa; sus productos tienen actividad antimicrobiana directa, en conjunto con la mieloperoxidasa, el peróxido de hidrógeno y el hipoclorito. Los radicales libres pueden interactuar con intermediarios reactivos de nitrógeno para formar productos citotóxicos. Una vez producidos, los radicales libres de oxígeno son capaces de interactuar con el ion potasio y las enzimas lisosomales que, en conjunto, destruyen proteínas, polisacáridos, lípidos, DNA y RNA de los microorganismos fagocitados, lo que da como resultado la eliminación del agente patógeno.

booksmedicos.org

DEFECTOS EN LA INMUNIDAD INNATA

Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia

La displasia ectodérmica anhidrótica es una inmunodeficiencia primaria en la que la inmunidad innata es afectada por alteraciones en la vía de activación inflamatoria dependiente del TLR y mediada por el factor de transcripción NF-κB. Se estima en uno por cada 250 000 recién nacidos vivos.

Hay formas de herencia de la enfermedad ligadas al cromosoma X. Es causada por mutaciones hipomórficas en el gen que codifica NEMO; codifica para una proteína que forma parte esencial del complejo IKK, fundamental en la activación de la respuesta inflamatoria vía TLR y la herencia autosómica dominante (hipomórfica). Ésta resulta de la mutación en el componente Iκ-Bα, que altera la función de NF-κB al aumentar su capacidad inhibitoria.

Los pacientes pueden presentarse con síntomas como los de una SCID. Sufren alteraciones cutáneas y odontológicas con infecciones recurrentes graves y septicemia, que llevan a la muerte temprana. Ante un niño de quien se sospecha que padece la enfermedad se indica el cultivo de fibroblastos para el test de activación del factor NF-κB y la ulterior secuenciación de NEMO e Iκ-Bα.

Se indica tratamiento con inmunoglobulina a dosis sustitutivas y vacunación previa frente a bacterias encapsuladas. El único tratamiento curativo es el trasplante de células hematopoyéticas. El pronóstico es malo.

Candidiasis mucocutánea crónica

Se trata de enfermedades raras y complejas que comprenden un grupo heterogéneo de síndromes que se caracterizan por la infección persistente o recurrente causada por *Candida* sp., en especial *Candida albicans*, de piel, uñas y/o mucosas. Hasta 50% de los pacientes con esta enfermedad puede presentar una o varias endocrinopatías, acompañadas de un timoma. Se ha asociado también con síndrome de hiper-IgE.

Se presenta una alteración en la producción de citosinas específicas inducidas por *Candida*, características de los linfocitos Th1, como IL-2, IL-10, IL-12, IL-6 e IFN-γ, con notable disminución en la producción de IL-12 y aumento en los niveles de IL-6 e IL-10 que ocurren en forma selectiva en respuesta a la infección por *Candida* y en la vía de señalización Th17.

DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO

Deficiencia de C1q, C1r, C1s y C4

Son enfermedades muy raras de herencia autosómica recesiva, que cursan con síndrome de LES *like*. Se deben a deficiencia de C1q, mutaciones puntuales en cualquiera de los tres genes de *C1q*, ubicado en el cromosoma 1p36.3-p34.1, que codifican los polipéptidos C1q α, C1q β y C1q γ, y conducen a la formación de codones de parada, cambios de bases y aumento de aminoácidos. La deficiencia de C1r se debe a una mutación en el gen C1R ubicado en el cromosoma 12p13, que codifica la subunidad C1r. La deficiencia de C1s se debe a la mutación en el gen *C1s* ubicado en el cromosoma 12p13 que codifica a la subunidad C1s; la deficiencia de C4 se debe a una mutación en los genes *C4A* y *C4B*, ubicados en el cromosoma 6p21.3.

Los pacientes con defectos congénitos de los factores C1, C2 y C4 no pueden activar la vía clásica del complemento; sin embargo, conservan la capacidad para activar la vía alterna y, por consiguiente, participar en la defensa frente a algunas infecciones (bacterias gramnegativas). La deficiencia de estos componentes de la vía clásica suele producir manifestaciones autoinmunes, como LES. El diagnóstico de confirmación se hace demostrando la presencia de la mutación.

El tratamiento es con profilaxis antimicrobiana y vacunación frente a gérmenes encapsulados como neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo B y meningococo.

Deficiencia de C2

La deficiencia de C2 es una enfermedad rara de herencia autosómica dominante o recesiva, que cursa con síndrome de lupus-*like*. La incidencia es de uno por cada 10 000 recién nacidos vivos. Es más frecuente en población caucásica y se conocen dos formas: homocigótica y heterocigótica. Se debe a mutaciones en el gen *C2*, situado en el clúster del CMH en el cromosoma 6p21.3.

booksmedicos.org

El diagnóstico es clínico y de laboratorio. El tratamiento es con antimicrobianos profilácticos y vacunación frente a gérmenes encapsulados. El pronóstico es bueno en general.

En el Esquema 21-1 se exponen las pruebas diagnósticas que se aplican en sospecha de inmunodeficiencias primarias.

Inmunodeficiencias secundarias

Existen factores extrínsecos que pueden afectar de manera adversa la respuesta inmunológica, al producir estados de inmunodeficiencia secundaria y aumentar el riesgo de complicaciones por infecciones comunes y, ocasionalmente, por infecciones oportunistas. Estas inmunodeficiencias son más comunes que las primarias.

Las inmunodeficiencias secundarias se definen como la pérdida de la función inmunológica, lo mismo innata que adaptativa, como resultado de diversos factores extrínsecos, incluidos agentes infecciosos, medicamentos, enfermedades metabólicas y condiciones ambientales. Su causa más frecuente en todo el mundo es la desnutrición, que afecta hasta al 50% de la población en algunas comunidades. La causa más conocida de inmunodeficiencia secundaria es el virus de inmunodeficiencia humana (HIV, por sus siglas en inglés).

Este grupo de inmunodeficiencias tiene una amplia variedad de presentaciones de acuerdo con la magnitud de la lesión, el agente irritante, infeccioso o tensionante, y la susceptibilidad del huésped. La restauración de la inmunidad en estos pacientes está condicionada estrechamente por el manejo de la condición primaria que origina la inmunodeficiencia o el retiro del agente que la genera.

A continuación se describen en forma breve los mecanismos que se ven involucrados en el vasto grupo de las inmunodeficiencias secundarias. Fueron seleccionadas las patologías y las condiciones que, por su frecuencia, son de mayor interés.

Desnutrición

Se estima que entre los años 2000 y 2002 en el mundo había 852 millones de personas desnutridas, la mayoría de éstas (815 millones) en países en vías de desarrollo, en especial en Asia meridional y África



Esquema 21-1. Algoritmo de pruebas diagnósticas en sospecha de inmunodeficiencia primaria

booksmedicos.org

subsahariana. La desnutrición no sólo es causada por la falta de alimentos; en Estados Unidos afecta al 15% de la población de pacientes externos y hasta 65% de pacientes hospitalizados. La desnutrición es causa directa de 300 000 muertes al año e indirectamente es responsable de la mitad de las muertes de niños pequeños.

La desnutrición puede resultar de un limitado acceso a los alimentos, pero también de enfermedades crónicas que inducen caquexia o de enfermedades neoplásicas. La producción de linfocitos T y su función disminuyen en proporción con la gravedad de la hipoproteinemia; sin embargo, los títulos de anticuerpos específicos y la respuesta inmunológica a vacunas pueden ser detectados en individuos desnutridos por un periodo prolongado, pero esta respuesta disminuye si persiste la desnutrición.

La desnutrición proteínica grave en los recién nacidos y los lactantes está asociada con atrofia de la médula ósea y el timo; esto afecta directamente la hematopoyesis y provoca anemia y leucopenia, lo mismo que la disminución de la producción de IL-6 y TNF-α por las células de médula ósea, y reducción de las células madre hematopoyéticas $CD34^+$, encargadas de generar linajes mieloide, eritroide y linfoide B y T. Las alteraciones del timo por la desnutrición, como la atrofia tímica, provoca la disminución en la proliferación de linfocitos T y aumento en la apoptosis, sobre todo de células inmaduras Th y Tc; estos efectos han sido asociados con la disminución en los niveles de leptina. También se han descrito cambios morfológicos en las células epiteliales tímicas asociadas con la disminución en la producción de hormonas del timo durante la desnutrición.

La respuesta inmunológica de las barreras epiteliales también es afectada por la desnutrición, principalmente caracterizada por cambios en la arquitectura de la mucosa del intestino, atrofia de las microvellosidades, reducción de la cuenta de leucocitos en las placas de Peyer y reducción de la IgA secretora.

La presentación de antígenos por los linfocitos T es un paso fundamental para el desarrollo de inmunidad humoral y celular. En este aspecto se ha encontrado que las células dendríticas son afectadas por la desnutrición, sobre todo en cuanto a su número, a la producción de citocinas y la capacidad para activar la proliferación de linfocitos T de memoria.

Vitamina A

La deficiencia de vitamina A se ha relacionado a complicaciones del sarampión, como neumonía, CRUP y encefalitis. Existe evidencia experimental de que el riesgo de mortalidad e intensidad de la infección por este virus se reduce 30% al administrar suplementos de vitamina A; por esta razón la OMS recomienda la administración de una dosis de vitamina A para los niños con sarampión que habitan en áreas con deficiencia de esta vitamina.

En estudios de laboratorio la vitamina A polariza la respuesta inmunológica hacia un perfil Th2, actuando a través del ácido retinoico, su principal metabolito oxidativo. El ácido retinoico también impulsa la respuesta de anticuerpos contra el tétanos. Existe evidencia reciente de que la vitamina A mejora la integridad del epitelio intestinal y reduce la secreción de TNF-α e IL-6 ante patógenos específicos. También de que esta vitamina aumenta la cuenta de linfocitos Th en niños infectados por HIV, pero no en adultos. La respuesta al toxoide tetánico puede estar aumentada si se da un suplemento de vitamina A antes de la vacunación.

Vitamina D

Recientemente un estudio demostró que los niveles bajos de vitamina D están asociados con alto riesgo de tuberculosis activa, ya que esta vitamina parece ser necesaria para la actividad de los macrófagos contra los patógenos intracelulares. Los investigadores reportaron que una dosis de 2.5 mg de vitamina D era suficiente para aumentar la capacidad del sistema inmunológico para enfrentar esta enfermedad.

Zinc

Existe evidencia reciente de que el zinc es un nutriente de importancia crucial por sus propiedades en la función del sistema inmunológico. Se ha demostrado que es efectivo en la prevención de cuadros diarreicos, neumonía y malaria. Los suplementos de zinc en niños con diarrea incrementan los números de linfocitos $CD3^+$ y $CD4^+$ circulantes, pero no los de $CD8^+$, linfocitos B o linfocitos NK. En términos de la respuesta inmunológica innata, se sabe que las células de Paneth dependen del zinc; estas células sintetizan moléculas antimicrobianas para la defensa innata del intestino delgado en humanos.

La privación por 30 días de zinc reduce la respuesta inmunológica mediada por células, antitumoral y la respuesta mediada por anticuerpos hasta en 80%. Se ha demostrado en animales con deficiencia de zinc que exponerlos a dosis bajas de *Trypanosoma cruzi* o nematodos intestinales les ocasiona la muerte.

Hay evidencia de que la función de los linfocitos NK y la fagocitosis por macrófagos se encuentra

booksmedicos.org

alterada por la deficiencia de zinc como resultado de la reducción en su capacidad de estallido oxidativo. Los suplementos de zinc en la alimentación dan por resultado liberación de IL-1, IL-6, TNF-α e IFN-γ en los macrófagos y linfocitos T. Asimismo, se ha documentado que la suplementación exagerada de zinc puede producir la regulación negativa de la función de los linfocitos T.

La evidencia definitiva de que la deficiencia de zinc afecta la respuesta inmunológica en los seres humanos procede de un estudio en el cual una serie de voluntarios fueron sometidos a una restricción de este nutriente. La deficiencia produjo disminución en los niveles en la sangre de timodulina, reducción de la proporción de linfocitos $CD4^+/CD8^+$ y de la síntesis de citocinas tipo Th1, IL-2 e IFN-γ, pero también de citocinas Th2, IL-4, IL-6 e IL-10. La actividad de las células NK también se redujo.

Hierro

La deficiencia de hierro se ha asociado con defectos tanto en la respuesta inmunológica innata como la adaptativa. Los defectos en la respuesta inmunológica adaptativa son principalmente la reducción del número de linfocitios T, de la proliferación de los mismos, de la producción de IL-2, de la producción de MIF por los macrófagos y de la respuesta de DTH a tuberculina en la piel. Los defectos en la respuesta inmunológica innata incluyen la reducción en la capacidad de los neutrófilos por la reducción de la actividad de la mieloperoxidasa; también existe deterioro de la actividad de los linfocitos NK.

Otros nutrientes

El selenio es un antioxidante importante que tiene efectos inmunoestimulantes en macrófagos y linfocitos T y B en humanos. Los suplementos de selenio provocan un incremento en la proliferación de linfocitos T y de INF-γ, y de la producción de IL-10 por los linfocitos T. En cuanto a la vitamina E, aunque existe escasa evidencia, su suplementación se ha relacionado con el aumento en los títulos de anticuerpos ante la vacunación para tétanos y hepatitis B, pero no en los niveles de inmunoglobulinas o el número de linfocitos T o B.

EXTREMOS DE LA EDAD

El envejecimiento se acompaña de cambios en el sistema inmunológico, lo que da como resultado una respuesta disminuida a la vacunación y la declinación significativa en la inmunidad contra las infecciones. Por ejemplo, la vacuna de la influenza que se aplica cada año sólo es eficaz en 40 a 60% en sujetos mayores de 65 años. Por lo tanto, los ancianos son más susceptibles a infecciones virales y bacterianas, infecciones oportunistas, reactivación de virus latentes, enfermedades autoinmunes y neoplasias con incremento en la morbilidad y mortalidad. A este desequilibrio del sistema inmunológico que se da con la edad se le llama inmunosenescencia. Incluso en ausencia de un reto inmunológico en pacientes sanos, los ancianos tienen un estado inflamatorio significativamente más alto que el basal y sus niveles de citocinas, incluidas IL-6, IL-1β y T-α, se encuentran más elevados.

Aunque está bien documentado que tanto los linfocitos B y T del sistema inmunológico adaptativo se encuentran deteriorados cuando la edad es avanzada, el impacto del envejecimiento en muchos aspectos del sistema inmunológico innato permanece sin elucidarse. Las células del sistema inmunológico innato (neutrófilos, macrófagos/monocitos, células dendríticas, células NK, células NKT, eosinófilos y basófilos) se ven afectadas en muchos aspectos con el envejecimiento.

Los neutrófilos tienen una función relevante en la respuesta inmunológica innata como primera línea de defensa contra los patógenos. Aunque existe un consenso general de que la edad no impacta en el número total de neutrófilos circulantes, existe evidencia de disminución en su capacidad efectora, principalmente quimiotaxis, fagocitosis y generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) en respuesta a la estimulación por GM-CSF, LPS, fMLP u opsonización bacteriana. La capacidad del GM-CSF de activar el estallido respiratorio, así como de retrasar la apoptosis, está alterada en los ancianos. Se ha encontrado que esto es secundario al incremento en la actividad de SHP-1, un inhibidor de la familia Src de tirosincinasas, y la supresión de señalización de citocinas (SOCS, del inglés *Suppressor of Cytokine Signaling*).

También se ha observado disminución en el calcio intracelular en pacientes ancianos luego de la estimulación con fMLP; esto puede contribuir a la disminución de la habilidad para la fagocitosis y una actividad bactericida deficiente. De igual forma, la edad avanzada afecta la vía fosfolipasa C-proteín cinasa C (PLC-PKC) desde la generación de IP3 y DAG y la activación de adenosina monofosfato cíclico/proteín cinasa A (AMPc/PKC); estos cambios afectan la producción de ROS. Las funciones de los neutrófilos inducidas por TREM-1 (degranulación, fagocitosis y

booksmedicos.org

producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas) también se afectan en los ancianos.

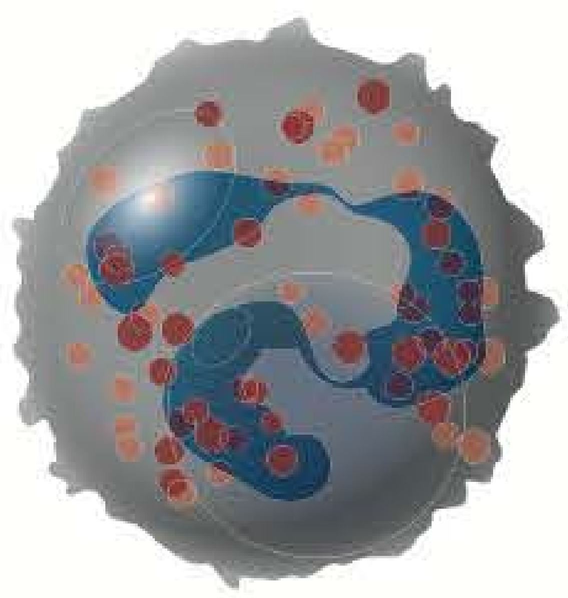
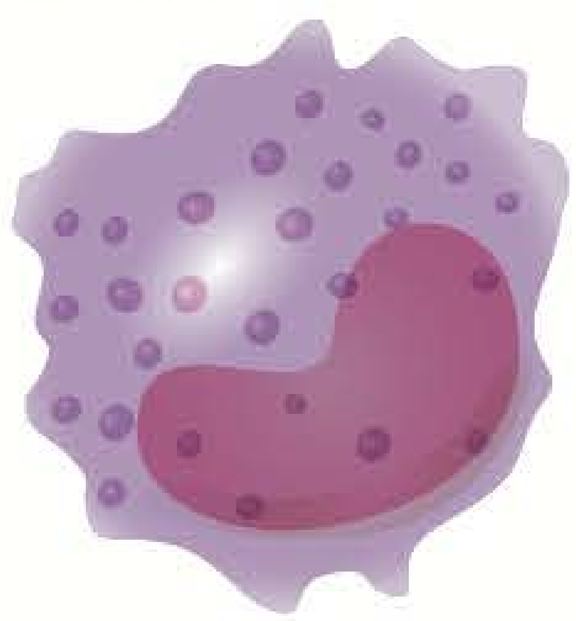
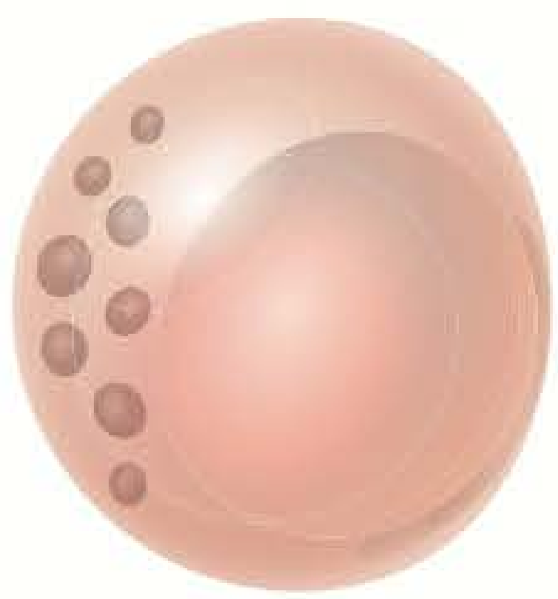
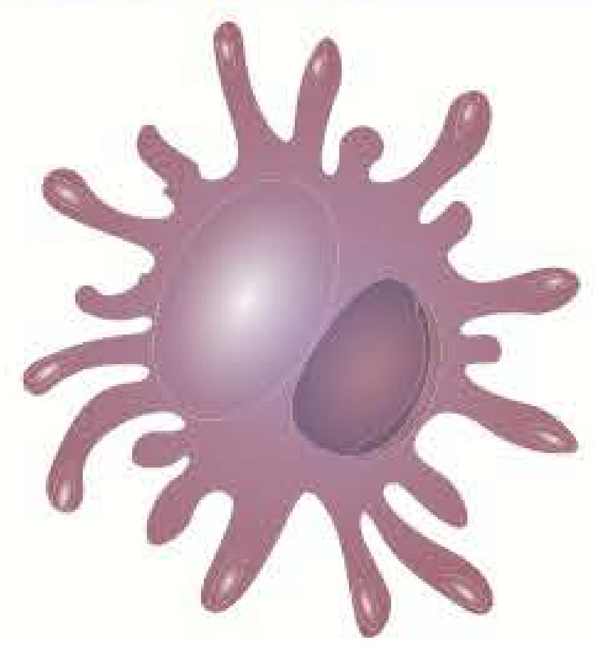
El efecto de la edad en los macrófagos parece ser multifacético, y afecta siempre todos los aspectos de su función celular normal. Se ve afectada en 75% la capacidad de estas células de producir aniones superóxido luego de su estímulo por IFN-γ, secundario a una reducción en la fosforilación de MAPK. También disminuye la expresión de moléculas de MHC II en la superficie celular de los macrófagos después de su estimulación con IFN-γ; la producción de ROS y óxido nítrico (NO) luego de la estimulación con LPS se encuentra significativamente reducida comparada con la de población joven. Es importante mencionar que el número de monocitos ($CD68^+$) está disminuido en la médula ósea de la población adulta en comparación con la población pediátrica. Asimismo, se ha encontrado que la edad influye en la polarización de los macrófagos al promover un fenotipo M2 o antiinflamatorio. Esta disminución en la producción de citocinas proinflamatorias y el incremento de citocinas antiinflamatorias, junto con la subexpresión de moléculas del MHC II, provocan un estado de inmunorregulación negativa que afecta en forma significativa la función de los linfocitos T, un defecto relacionado con una producción reducida de TNF-α por los macrófagos (Tabla 21-2).

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que afecta a más de 19 millones de personas sólo en Estados Unidos. De acuerdo con la evaluación de NHANES 1999-2002, la prevalencia del diagnóstico fue de 9.3% entre adultos norteamericanos, mientras que que hasta 26% se encuentra en un estado de intolerancia a la glucosa.

Alrededor de 90% de los pacientes con diabetes tienen diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El desarrollo de este tipo de diabetes se encuentra relacionado de manera directa con el incremento de los depósitos de tejido adiposo visceral. El tejido adiposo es visto en la actualidad como un órgano activo hormonalmente que puede liberar moléculas que inhiben la capacidad del organismo para responder a la insulina, lo que contribuye a la resistencia a ésta. En la última

Tabla 21-2. Cambios asociados con la edad en el sistema inmunológico innato

Célula	Neutrófilo	Macrófago	Células NK	Célula dendrítica
				
Efecto	↓ Quimiotaxis ↓ Eliminación de patógenos ↓ Generación de ROS ↓ Fagocitosis ↓ Muerte intra o extracelular	↓ Fagocitosis ↓ Expresión de TLR-1 y TLR-4 ↓ Producción de IL-6 y TNF-α inducido por TLR-1 y 2 ↓ Porcentaje de macrófagos $CD8^+$ Alteración de la producción de citocinas inmunomoduladoras	↓ Expresión de CD69 ↓ Producción de IL-2 e IL-12 ↓ Movilización de calcio ↓ Citotoxicidad ↓ Producción de IL-2 dependiente de IFN-γ	↓ Densidad de células de Langerhans en piel ↓ Capacidad de procesamiento ↓ Micropinocitosis ↓ Migración ↓ Función de TLR ↓ Producción de IL-12 e IFN- α

La edad en los neutrófilos genera disminución de la quimiotaxis, de la eliminación de patógenos, generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), fagocitosis y muerte celular. En los macrófagos, estos cambios afectan la expresión de TLR-1 y TLR-4, disminuyen la producción de IL-6 y TNF-α, y las citocinas inmunomoduladoras. En las células NK disminuye la expresión de CD69 y la producción de IL-2 e IL-12, y se afecta su citotoxicidad. Las células dendríticas disminuyen su densidad en la piel y su capacidad para procesar antígenos; también se reduce la función de los TLR y la producción de IL-12 e IFN-α.

booksmedicos.org

década se propuso explicar la patogénesis de la DM2 mediante la conexión de la enfermedad con un estado de inflamación crónica, resultado de anormalidades en el sistema inmunológico innato encontradas en esta población.

Los pacientes con DM2 tienen mayor susceptibilidad a infecciones debido, sobre todo, a la disfunción del sistema de macrófagos (monocitos circulantes, macrófagos tisulares y células dendríticas) que produce la mayoría de anormalidades del sistema inmunológico innato. Se ha observado que los fagocitos en los pacientes con DM2 se encuentran en un estado de estrés oxidativo aumentado que se acompaña de actividad bactericida, adhesión y quimiotaxis disminuidas. Por otro lado, la función de los receptores, los niveles de expresión de citocinas y la liberación de los macrófagos de la sangre periférica están muy alterados. Es posible encontrar macrófagos con morfología alterada y disminución en la secreción de TNF-α e IL-6 (Figura 21-5).

Efectos de la hiperglicemia en las vías de señalización y su efecto en la inmunidad

La diabetes se encuentra asociada con los siguientes eventos:

a) Incremento de la vía de los polioles.
b) Altos niveles de activación de proteín cinasa (PKC).
c) Mayor formación de productos finales de glicación avanzada.
d) Aumento del estrés oxidativo.

Vía de los polioles

Durante la hiperglicemia los niveles de glucosa excesivos llevan a la activación de la vía de los polioles, y aumenta la formación tanto de sorbitol como de fructuosa a través de la activación de aldosa reductasa y sorbitol deshidrogenasa. Un cortocircuito en la vía de los polioles genera incremento en la formación de productos de glicosilación, y aumento en la síntesis de especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico. La inhibición de aldosa reductasa en condiciones de hiperglicemia reduce la activación de PKC, la translocación del NF-κB, las moléculas de adhesión ICAM-1, así como la expresión de VCAM-1.

La desviación de la glucosa a la vía de los polioles afecta la inmunidad innata al reducir la opsonización y fagocitosis por los neutrófilos. La inhibición de la aldosa reductasa también disminuye el estallido respiratorio de los neutrófilos e incrementa los radicales libres de oxígeno.

Estrés oxidativo

La diabetes provoca un incremento en el estrés oxidativo, mismo que daña la membrana de las células, las proteínas y al DNA. Las ROS pueden llevar a la estimulación de una respuesta inmune innata mediante la inducción de citocinas proinflamatorias. Se ha documentado que las ROS pueden estimular la producción de citocinas a través de la vía de la MAP cinasa. Las ROS también aumentan el proceso inflamatorio mediante el incremento de la fosforilación del I-κB, el cual lleva a la activación del NF-κB. La activación del NF-κB es necesaria para la

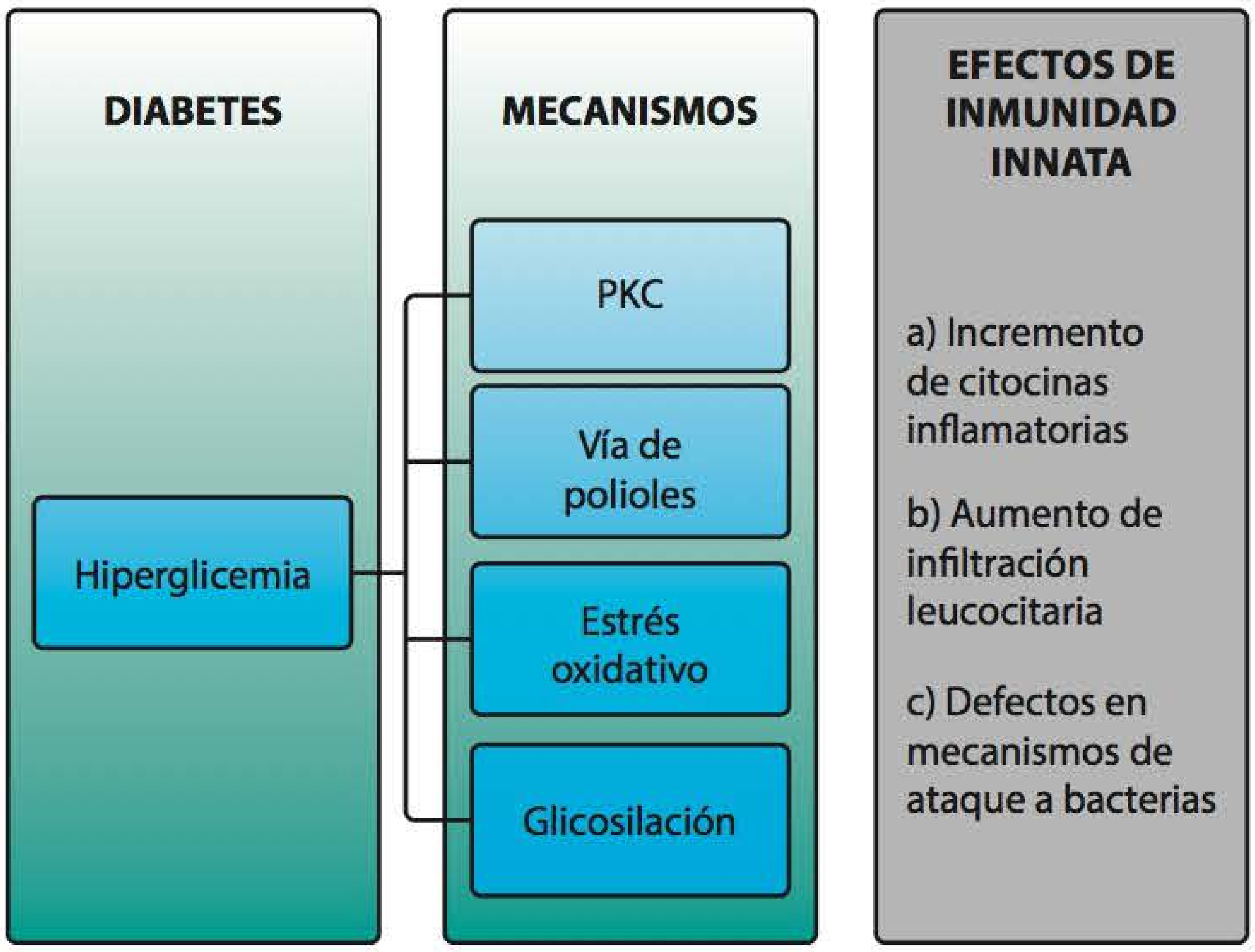


Figura 21-5. Alteraciones en la respuesta inmunológica innata secundaria a la diabetes mellitus tipo 2 En la diabetes mellitus tipo 2 se altera la respuesta inmunológica innata al presentarse un aumento de citocinas inflamatorias, incremento de la infiltración leucocitaria y defecto en los mecanismos de ataque a las bacterias. Estos efectos son regulados principalmente por cuatro mecanismos: a) incremento de la vía de los polioles; b) altos niveles de activación de proteín cinasa (PKC); c) mayor formación de productos finales de glicosilación avanzada, y d) aumento del estrés oxidativo.

booksmedicos.org

expresión de los elementos clave del sistema inmunológico innato.

Proteín cinasa C

La elevación de la proteín cinasa C (por sus siglas en inglés PKC) en diabéticos se ha relacionado con diversas complicaciones. Uno de los productos de la glucólisis es el fosfato de dihidroxiacetona, mismo que es reducido en algunos tejidos a fosfato de glicerol y luego convertido a diacilglicerol. El diacilglicerol activa la PKC, lo que produce un incremento en la relación de $NADH/NAD^+$; de igual manera, varias isoformas de PKC están involucradas en la activación de NF-κB. La hiperglicemia conduce a una mayor señalización de la vía MAP cinasa y aumento en la actividad de NF-κB y de citocinas, como IL-6, misma que se ha visto que se bloquea con inhibidores de PKC α y β.

Productos avanzados de la glicosilación

La hiperglucemia se encuentra asociada con la formación de productos avanzados de glicosilación (no enzimática o glicación); éstos pueden ocasionar entrecruzamiento entre moléculas (como las proteínas que conforman las membranas celulares) y alterar la función de los tejidos, lo mismo que sus receptores. La glicación también provoca que algunas proteínas adquieran propiedades que no poseían antes para unirse a receptores en las superficies celulares, con lo que estimulan la migración de fagocitos mononucleares.

Medicamentos antiinflamatorios, inmunomoduladores e inmunosupresores

Corticoesteroides

Los glucocorticoides son conocidos por sus múltiples aplicaciones en el área médica, sobre todo para reducir el daño ocasionado por una respuesta inflamatoria excesiva. La potencia de los integrantes de este grupo de medicamentos y las rutas de aplicación son muy diversas, así como sus aplicaciones. Los glucocorticoides se unen a su receptor citosólico, el cual luego de su unión se trasloca al núcleo para actuar como un factor de transcripción que afecta la expresión de diversos genes, lo que resulta en sus efectos antiinflamatorios. La unión del complejo glucocorticoide y receptor modula la vía de transducción de señal; esto provoca en la activación del NF-κB, el factor nuclear de activación de linfocitos T y el activador de proteína 1. Se ha sugerido que los glucocorticoides también pueden tener un efecto en la función celular por medio de la interacción con la membrana de las células, lo cual pudiera explicar los beneficios clínicos que se observan cuando se usan como terapia de pulsos con dosis más elevadas que las necesarias para la saturación de receptores. Como resultado de estos mecanismos se produce disminución de las citocinas, como IL-1, IL-6 y TNF-α, y la disfunción de la quimiotaxis de linfocitos, en la adhesión celular, fagocitosis y anergia de los linfocitos. La linfopenia ocurre como producto de la actividad proapoptótica y la inhibición de la respuesta proliferativa mediada por IL-2. Cuando los glucocorticoides son usados por dosis prolongadas, se suprime la respuesta de anticuerpos y se genera retraso en las respuestas de hipersensibilidad. Esta miríada de defectos inmunológicos hace que los pacientes sean susceptibles a infecciones virales, bacterianas y fúngicas.

Inhibidores de calcineurina

Los inhibidores de calcineurina se unen a las proteínas citoplasmáticas derivadas de la familia de inmunofilinas e inhiben su interacción con calcineurina, la cual es esencial para la activación de la transcripción de IL-2 y la función de los linfocitos T. La ventaja sobre los corticoides es que no afectan la función de neutrófilos y macrófagos, con lo que reducen la susceptibilidad a infecciones. Sin embargo, es pertinente mencionar que estos medicamentos ocasionan un aumento en la frecuencia de las infecciones virales a nivel del tracto respiratorio y de la piel. El efecto adverso más común de los inhibidores de la calcineurina es hipertensión y falla renal; menos comunes, pero más graves, son el incremento en trastornos linfoproliferativos y neoplasias en la piel. Los agentes mejor conocidos de esta familia son ciclosporina, tacrolimus y pimecrolimus.

Agentes citotóxicos

Los agentes citotóxicos se utilizan para el control del crecimiento de las células neoplásicas y el tratamiento ablativo de la médula ósea para trasplante. El medicamento usado con más frecuencia para estas aplicaciones es el agente alquilante ciclofosfamida y los antimetabolitos como metotrexate, micofenolato, azatioprina y 6-mercaptopurina. Otros medicamentos empleados en los trastornos autoinmunes son

booksmedicos.org

sulfasalazina, hidroxicloroquina y leflunomida. Estos componentes interfieren con la síntesis de DNA, el secuestro del ciclo celular y la inducción de la apoptosis. En general, inhiben la proliferación de linfocitos B y T y, por consiguiente, cualquier otra nueva respuesta inmunológica. Cabe mencionar que de acuerdo con la dosis se puede inhibir la respuesta celular de anticuerpos de sensibilizaciones previas. Los efectos que más limitan el uso de estos agentes son toxicidad a nivel de las células hematopoyéticas, desarrollo de citopenias, deterioro de las mucosas y la barrera de la piel. Por lo tanto, las citopenias mencionadas son las que principalmente contribuyen al estado de inmunodeficiencia y susceptibilidad a procesos infecciosos.

Cirugía y trauma

Los procedimientos quirúrgicos y el trauma ocasionan daño de la barrera epitelial y una destrucción celular importante, que da inicio a una respuesta inflamatoria excesiva y al bloqueo de la respuesta inmunológica mediada por células, lo cual provoca el aumento de la susceptibilidad a la sepsis. Los microorganismos contienen en sus superficies PAMP que activan a los receptores de patrones de reconocimiento expresados en las células presentadoras de antígenos y otras células del sistema inmunológico que participan en la producción de citocinas y quimiocinas; esto activa, a su vez, el sistema inmunológico adaptativo.

El daño tisular masivo incrementa la activación de mecanismos proinflamatorios en respuesta a la presencia de productos tóxicos derivados de las células dañadas (DAMP). En esta respuesta inflamatoria los receptores tipo Toll tienen una participación relevante en la activación del sistema inmunológico, lo que la producción de citocinas inflamatorias, sobre todo IL-6 y TNF-α. Si dicha respuesta es intensa, los pacientes de trauma pueden experimentar una respuesta inflamatoria sistémica e incluso una falla multiorgánica. La respuesta inflamatoria observada en pacientes con trauma grave se desarrolla de manera gradual: pérdida de las barreras epiteliales, vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular, activación celular, incremento de la adhesión al endotelio y respuesta neuroendocrina al estrés. De manera paralela, los pacientes afectados se encuentran con inmunosupresión secundaria a la activación no específica, que lleva a un estado de anergia inmunológica debido al aumento del cortisol inducido por el estrés, así como a la pérdida de la barrera epitelial.

La función de los macrófagos luego de una cirugía mayor queda detenida y se renueva hasta cinco días después del evento, aunque en algunos estudios se ha reportado aumento en la secreción de IL-1 e IL-10 posterior a un evento quirúrgico mayor, y se han documentado niveles elevados de monocitos $CD14^{+}CD16^{+}$. Asimismo, se documentó la disfunción de la interacción de los monocitos y los linfocitos T, que ha demostrado ser crucial para el desarrollo de sepsis. La expresión del HLA-DR también se encuentra disminuida en algunos pacientes y se correlaciona de modo directo con la intensidad del evento séptico.

Mediante observaciones en víctimas de trauma se encontró una asociación con el aumento de las concentraciones de citocinas proinflamatorias TNF-α, IL1 e IL-6, cuya participación es relevante en el inicio de cascadas de eventos que desencadenan la falla orgánica múltiple, según se ha demostrado.

Es importante hacer mención especial a los pacientes sometidos a esplenectomía, debido a que son particularmente susceptibles a infecciones por microorganismos encapsulados (sobre todo *Streptococcus pneumoniae*). La mortalidad por sepsis en pacientes esplenectomizados se encuentra entre 50 y 70%, lo que enfatiza la necesidad de evitar este procedimiento siempre que sea posible. En caso de ser un procedimiento electivo, estos pacientes deberán recibir inmunizaciones, por lo menos 2 semanas antes del procedimiento, contra meningococo, *Haemophilus influenzae* y antineumococo (Figura 21-6).

Luz UV, radiación ionizante, altura, hipoxia crónica y vuelos espaciales

Existe una creciente preocupación por los peligros potenciales de la exposición del ser humano a condiciones ambientales adversas y climas extremos, como frío extremo o grandes alturas, e incluso el espacio exterior. En la actualidad se conoce la estrecha relación que existe entre la exposición a la luz solar directa y el incremento del riesgo de cáncer en la piel; sin embargo, también existen condiciones en las cuales la luz solar puede ser de ayuda en diversas patologías, por ejemplo cuando se usa en pacientes con inflamación de la piel por psoriasis. El efecto biológico de la luz solar en la inflamación está mediado por los rayos UV, los cuales inducen la apoptosis de los linfocitos T, la liberación de citocinas tolerogénicas de las células presentadoras de anticuerpos en la epidermis y la diferenciación de los linfocitos Treg.

booksmedicos.org

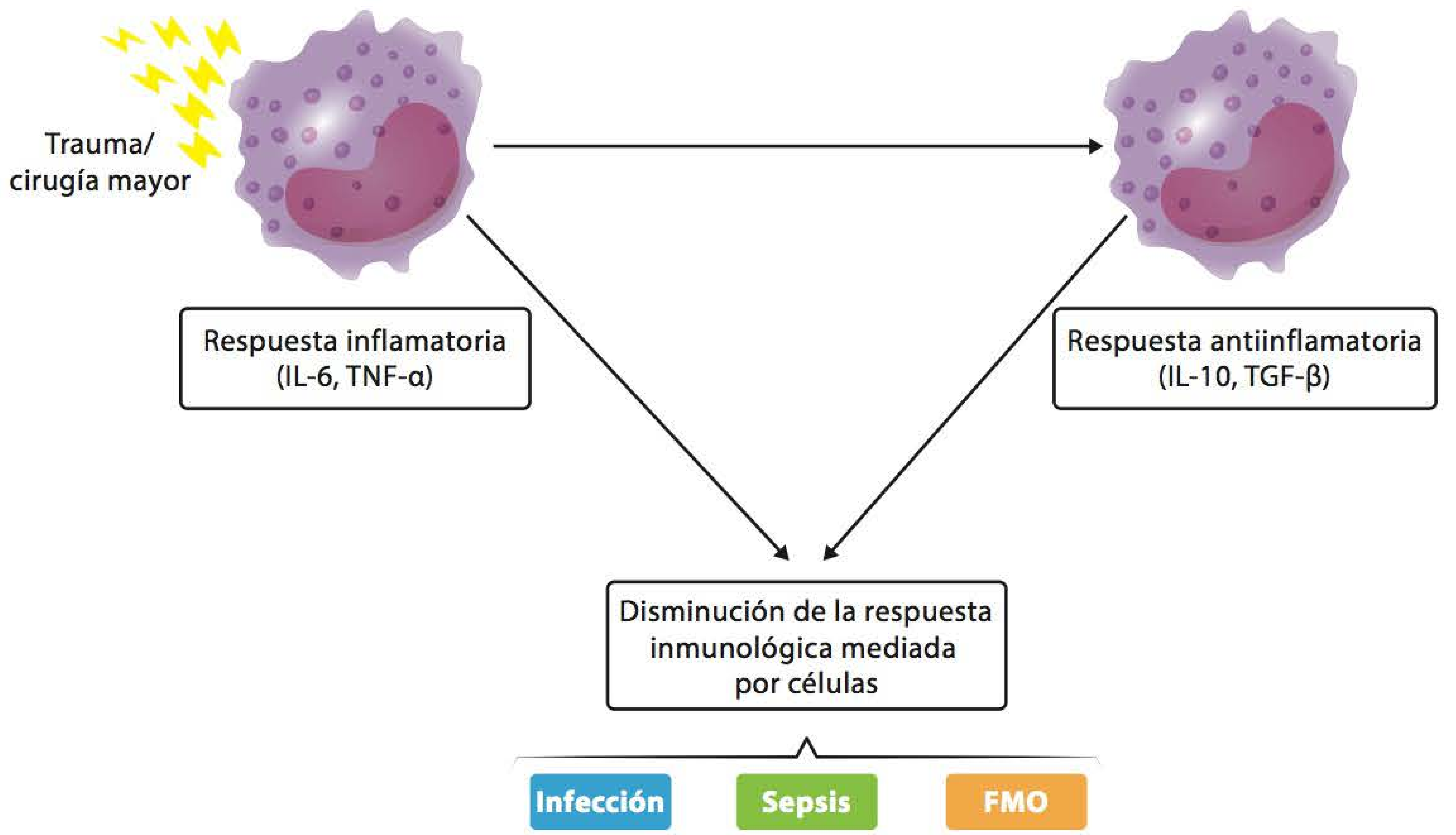


Figura 21-6. Mecanismos de inmunodepresión en pacientes quirúrgicos y de trauma
Después de una cirugía mayor o un traumatismo se produce un estado de inmunodepresión mediado por la respuesta inflamatoria, principalmente por IL-6 y TNF-α. De manera paralela, los pacientes afectados se encuentran con inmunosupresión secundaria a la activación no específica que lleva a un estado de anergia inmunológica, en el que participan principalmente IL-10 y TGF-β, y que incluso puede ocasionar falla multiorgánica (FMO).

Los efectos inmunosupresores de la radiación ionizante afecta todas las líneas celulares mediante la depleción de la médula ósea y la inducción de citopenias. No obstante, aunque la respuesta humoral y la fagocitosis se consideran radiorresistentes, la exposición continua a radiación termina por afectar todas las funciones inmunológicas. Los experimentos en animales con radiación espacial (similar a la que experimentan los humanos durante vuelos espaciales prolongados) han demostrado la sensibilidad de la inmunidad mediada por linfocitos T y la reactivación de infecciones virales latentes. Por otro lado, la hipoxia que se experimenta a grandes altitudes y vuelos espaciales de larga duración puede afectar la respuesta inmunológica por el estrés físico y mental que provocan. Las alteraciones en el ciclo del sueño provocadas por el estrés genera alteraciones en la regulación corticoadrenal e incremento en los niveles de cortisol. En sujetos humanos que han sido modelos de viajes espaciales y de privación del sueño se demostró un incremento en los niveles sanguíneos de citocinas proinflamatorias y supresión de IL-10.

Infección por HIV

Generalidades

Sin tratamiento antirretroviral, la infección por HIV cursa casi siempre a un estadio llamado síndrome de inmunodeficiencia adquirida, caracterizado por linfopenia y susceptibilidad a infecciones por patógenos oportunistas. Se reconoció en 1980 que había cerca de 30 millones de personas infectadas con HIV en todo el mundo; alrededor de la mitad eran mujeres y niños que vivían en África subsahariana. Cerca de 56 000 nuevos casos fueron reportados en Estados Unidos en la última encuesta realizada por la CDC, y la mitad de ellos son personas menores de 25 años.

Virología

El HIV es un virus formado por una cadena de RNA perteneciente al grupo de lentivirus, con tropismo hacia las células $CD4^+$, incluidos linfocitos T y macrófagos. Se han identificado dos tipos, HIV-1 y HIV-2.

booksmedicos.org

Este último es el más prevalente en África y tarda más tiempo entre la infección y el desarrollo de inmunodeficiencia en comparación con el HIV1. El genoma del HIV contiene genes estructurales (*gag, pol* y *env*) y seis genes reguladores (*tat, rev, nef, vif, vpr* y *vpu*).

Inmunopatogenia

La infección por HIV inicia con la unión de la proteína gp120 a la molécula CD4 y al receptor de quimiocinas CCR5 en las células blanco. Las células infectadas migran a los ganglios linfáticos, en los que ocurre la replicación inicial y la infección del virus en los linfocitos T. El HIV produce linfopenia mediante los siguientes mecanismos: efecto citopático viral, apoptosis inducida por el HIV, apoptosis inducida por activación inmune inespecífica, autofagia y citotoxicidad de las células infectadas.

La fase aguda de la infección por HIV ocurre entre la primera y la sexta semanas después de la infección; se presentan síntomas inespecíficos como fiebre, mialgias, fatiga y dolores de cabeza. A esto le sigue un periodo de latencia ausente de sintomatología que puede durar hasta 10 años. Sin tratamiento, la cuenta de linfocitos Th CD4$^+$ disminuye de manera progresiva y se presentan infecciones por microorganismos oportunistas; cabe mencionar que se ha documentado la presencia de linfocitos Th CD4$^+$ y Tc CD8$^+$ antiHIV específicos; sin embargo, el virus tiene estrategias de evasión a esta respuesta del huésped. En el periodo clínico los pacientes presentan fiebre, pérdida de peso, diarrea, linfadenopatía e infecciones micóticas y virales en la piel que indican claramente el compromiso del sistema inmunológico. Cuando la cuenta de linfocitos Th CD4$^+$ es menor a 200 células/ml se manifiestan varias infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, histoplasmosis, toxoplasmosis y coccidioidomicosis. Hay una pequeña porción de pacientes en quienes la enfermedad no progresa y otros que mantienen bajos niveles de HIV (< 50 copias de RNA/ml) sin tratamiento.

A pesar de la significativa reducción de la morbilidad y mortalidad secundaria a la disposición de tratamiento antirretroviral, la infección por HIV continuaba sumando 1.5 millones de muertes anuales en el 2010. La mayoría de las muertes se debe a coinfecciones con *M. tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y *Plasmodium falciparum*, entre otros. Estos microorganismos suelen ser controlados por la respuesta inmunológica innata y adaptativa; no obstante, a pesar del tratamiento retroviral efectivo, no siempre se restauran los niveles normales de respuesta inmunológica a los patógenos.

En el caso de la respuesta a *Mycobacterium tuberculosis*, para su control se requieren los efectos coordinados de varios tipos celulares, incluidos linfocitos Th y Tc, linfocitos B, macrófagos, neutrófilos, fibroblastos y células gigantes multinucleadas que contribuyen a la formación del granuloma que contiene la infección. En los pacientes infectados por el HIV se altera la respuesta inmunológica a este microorganismo, principalmente por la disminución de linfocitos Th. Tal disminución está asociada con la depleción de los linfocitos Th CD4$^+$ de memoria (CD27$^+$CD45RO$^+$) que reconocen antígenos de *M. tuberculosis* y el incremento relativo de los linfocitos Tc CD8$^+$ IFN-γ^+. Otras alteraciones en la respuesta inmunológica que favorecen la coinfección por la micobacteria son la regulación negativa de la respuesta inmunológica celular por los linfocitos Treg, así como el deterioro de la respuesta mediada por TNF-α.

La supresión de la replicación del HIV por tratamiento antirretroviral provoca un incremento del número de linfocitos T *naïve* (CD27$^+$CD45RA$^+$) y linfocitos Th CD4$^+$ de memoria central (CD27$^+$CD45RA$^-$), lo mismo que el incremento de IFN-γ^+ o linfocitos T polifuncionales al antígeno de la región RD-1 y CFP10. Así, la terapia antirretroviral en pacientes con HIV y tuberculosis se caracteriza por el incremento de la respuesta Th1 al antígeno RD1 de *M. tuberculosis*, con aumento en la producción de IFN-γ, CXCL10, CXXL9 e IL-18.

La coinfección por criptococo en esta población de pacientes se expresa de modo más frecuente como meningitis criptocócica. La susceptibilidad a este microorganismo se debe a que la prominente depleción de linfocitos Th CD4$^+$ en HIV afecta en forma significativa la respuesta inmunológica adaptativa. Las proteínas del HIV también pueden alterar la integridad de la barrera hematoencefálica; el *Tat* produce disrupción de las uniones intercelulares y puede actuar como quimioatrayente para monocitos. El *Gp120* se une a CXCR4 o CCR5, y los cambios en las células endoteliales de la microvasculatura cerebral producen ruptura de las uniones intercelulares y aumento de la permeabilidad de esta barrera. El *Nef* se ha asociado con incremento en la secreción de CCL2; la expresión de CCR5 encontrado también aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

La coinfección por virus de la hepatitis B afecta hasta en 10% a pacientes con HIV. Existe un impacto significativo del HIV en la función hepática relacionada con la infección por el virus de la hepatitis B, aunque es más acelerada y elevada la mortalidad relacionada con falla hepática. Se encuentra en particular un daño en la respuesta de linfocitos T específicos para VHB y hay un incremento en la

booksmedicos.org

apoptosis intrahepática mediada por los linfocitos Tc CD8+ productores de IL-10 infiltradas en el hígado.

El HIV disminuye de manera importante las células Th CD4+ en el tracto gastrointestinal, lo que produce un incremento en la translocación bacteriana, así como la cantidad de LPS circulantes y un aumento en los niveles totales de 16rDNA. Esto produce un nivel bajo de endotoxemia sistémica y activación de la respuesta inmunológica crónica. Conviene mencionar que los LPS activan las células de Kupffer y las células estrelladas hepáticas, las cuales son responsables en mayor medida de la fibrogénesis. Los LPS, en conjunto con IFN-γ, inducen la producción de la quimiocina CXCL10, misma que promueve la activación inmunológica crónica mediante el reclutamiento de linfocitos T activados, monocitos y linfocitos NK en el hígado, lo que promueve la apoptosis y el daño hepático crónico.

En el caso particular de la coinfección con hepatitis C en los pacientes con HIV, existe una elevada tendencia a que presenten hepatitis crónica, así como una acelerada progresión de fibrosis hepática, mayor frecuencia de cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular. Los pacientes con HIV tienen bajos niveles de eliminación de la viremia por VHC en la infección aguda, secundario a los defectos en la respuesta de los linfocitos Th CD4+. También se pierde la respuesta antígeno específica para VHC, lo que disminuye la función de las poblaciones de linfocitos Tc CD8+ específicos en la sangre periférica. Por otro lado, hay aumento de IFN-γ en el hígado; esto promueve un ambiente proinflamatorio en pacientes con HIV coinfectados con VHC. Un estudio *in vitro* demostró que las proteínas go120 del HIV incrementan la replicación del VHC a través de la acción de correceptores del HIV, como CCR5 y CXCR4, por una vía dependiente del TGF-β.

Resumen

Las inmunodeficiencias primarias son desórdenes hereditarios de la función del sistema inmunológico que predisponen a quien las padece a un aumento del número e intensidad de infecciones, y a que se altere la regulación del sistema inmunológico con enfermedades autoinmunes y malignidad. Tienen una frecuencia de uno por cada 2 000 nacidos vivos.

Estas inmunodeficiencias se agrupan en ocho categorías basadas en el principal mecanismo inmunológico alterado. Tales categorías incluyen los defectos de inmunidad específica, que son subdivididos en deficiencias predominantemente humorales o de anticuerpos; deficiencias celulares y deficiencias combinadas que afectan ambos mecanismos, humoral y celular; síndromes bien definidos con inmunodeficiencia; enfermedades de desregulación inmunológica; defectos congénitos de fagocitosis de número, función o ambos; defectos de la respuesta inmunológica innata, desórdenes autoinflamatorios y defectos del complemento.

La deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia primaria más común; la incidencia es uno por cada 300 a 600 nacidos vivos.

Las inmunodeficiencias secundarias se definen como la pérdida de la función inmunológica innata y adaptativa debido a diversos factores extrínsecos, que incluyen agentes infecciosos, medicamentos, enfermedades metabólicas y condiciones ambientales. Dichas inmunodeficiencias se expresan en una amplia variedad de formas de acuerdo con la magnitud de la lesión, el agente irritante, infeccioso o tensionante, y la susceptibilidad del huésped. La restauración de la inmunidad en estos pacientes está condicionada de modo estrecho con el manejo de la condición primaria que la origina o el retiro del agente que la genera.

Las inmunodeficiencias secundarias son más comunes que las primarias. La causa de inmunodeficiencia secundaria más frecuente en todo el mundo es la desnutrición, ya que afecta hasta 50% de la población en algunas comunidades, y la causa más conocida de las inmunodeficiencias secundarias es la provocada por el HIV.

Lecturas sugeridas

Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J , Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C *et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Comitee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:1-33.

Bousfiha AA1, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A *et al.* A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *Journal of Clinic Immunology*. 2013;33(6):1078-87.

Chinen J, Shearer W. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):195-203.

Soresina A, Mahlaoui N, Wolska B *et al.* ESID Registry-Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. 2014;1-9.

booksmedicos.org

Capítulo 22

Autoinmunidad

María Eugenia Vargas Camaño • Nora Ernestina Martínez Aguilar • María Isabel Castrejón Vázquez

Introducción

Contenido del capítulo

Tolerancia central, definición y mecanismos de ruptura
Tolerancia central y la generación de autoanticuerpos
Tolerancia periférica, definición y función normal
Factores que influyen en la pérdida de la tolerancia periférica
Modelos animales en enfermedad autoinmune
Fisiopatología de la enfermedad autoinmune
Biomarcadores de pronóstico clínico y significado de la presencia de autoanticuerpos
Repertorio clonal
Mecanismos de daño inmunológico en las enfermedades autoinmunitarias
Características clínicas de las enfermedades autoinmunitarias órgano específicas y sistémicas
Enfermedades autoinmunitarias y manifestaciones clínicas relevantes
Terapéuticas empleadas en las enfermedades autoinmunitarias
Inmunomodulación
Lecturas sugeridas

Las enfermedades autoinmunitarias (EA) siempre han sido desconcertantes. En 1902 Paul Erlich denominó *horror autotoxicus* a la aversión del sistema inmunológico a atacar componentes propios. Sin embargo, es relevante considerar que las respuestas autoinmunitarias forman parte de la respuesta inmunológica normal, y se presentan cuando se requiere proliferación homeostática linfocitaria. El desarrollo de una enfermedad autoinmunitaria requiere, además de autoanticuerpos y/o células autorreactivas, la alteración de los circuitos reguladores.

Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por la destrucción de tejidos del huésped y la pérdida de la función de una respuesta inmunológica que está dirigida contra órganos específicos. En esta disfunción de la respuesta inmunológica participan elementos humorales y celulares del sistema inmunológico, citocinas y otros factores internos y externos.

Se estima que de 7.6 a 9.4% de la población mundial presenta alteraciones en los circuitos reguladores y pierde la capacidad de controlar un importante segmento de respuestas autoinmunitarias, lo que condiciona el desarrollo de la expresión clínica de enfermedad. La prevalencia varía de acuerdo con el tipo de enfermedad de que se trate, el grupo de población involucrada y su ubicación territorial. Por ejemplo, en Estados Unidos las tasas de prevalencia varían de menos de cinco por cada 100 000 (hepatitis crónica activa, uveítis) a más de 500 por cada 100 000 (enfermedad de Graves, artritis reumatoide, tiroiditis). Se considera que la enfermedad autoinmunitaria es la décima causa de mortalidad en los países desarrollados.

Tolerancia central, definición y mecanismos de ruptura

Las respuestas autoinmunitarias forman parte de la respuesta inmunológica normal para la depuración de antígenos propios derivados de la muerte y destrucción de células propias. Algunas de estas respuestas,

booksmedicos.org

sobre todo las de autoanticuerpos (AuAb), tienen efectos reguladores. Estos procesos ocurren por lo regular en el transcurso de la vida de todos los seres vivos, lo que significa que las respuestas autoinmunitarias están diseñadas como un mecanismo de protección. La efectividad de esta protección tiene un condicionamiento genético estricto y se expresa desde las primeras etapas de la vida embrionaria.

En la etapa del desarrollo tímico se generan numerosos arreglos de receptores de linfocitos T (TCR) αβ, que median el reconocimiento de péptidos en el contexto molecular del MHC (del inglés *Major Histocompatibility Complex*, o complejo principal de histocompatibilidad) que les corresponda. En la activación celular, durante este reconocimiento está involucrado el gen *AIRE* y las células presentadoras de antígeno locales. El gen *AIRE* regula la transcripción de los genes neuroendocrinos en las células epiteliales tímicas; lo mismo en humanos que en ratones, las mutaciones en el gen *AIRE* inducen la aparición de EA multiorgánicas. Los individuos con deficiencia o alteraciones del gen *AIRE* reflejan una falta de inducción de la tolerancia al repertorio de antígenos de tejidos periféricos expresados en el timo en comparación con el de individuos normales. Se sabe que el gen *AIRE* tiene una función relevante sobre las células epiteliales medulares del timo, ya que promueve la expresión ectópica de los antígenos de tejido periférico.

Los genes del MHC, también conocidos como antígenos de leucocitos humanos o HLA (del inglés *Human Leukocyte Antigen*) en los seres humanos, son los principales contribuyentes de la susceptibilidad genética a EA que se observa en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide, entre otros padecimientos.

Los timocitos maduran en la médula tímica a través de interacciones TCR-MHC-péptidos propios (que son los antígenos tisulares). Las células epiteliales tímicas medulares (mTEC, por sus siglas en inglés) tienen una función esencial en el establecimiento de la tolerancia central, por la expresión de los antígenos que presentan a las células dendríticas. Por ello se considera que las mTEC, además de ser reservorios antigénicos, pueden ser células presentadoras de antígenos. En el modelo murino transgénico, caracterizado por presentar una disminución de expresión de MHC II, las mTEC contribuyen en forma autónoma tanto a mecanismos dominantes como recesivos de la tolerancia central en linfocitos Th. Esta presentación de péptidos propios en el timo es responsable de la deleción clonal de los linfocitos T autorreactivas, que emergen durante la recombinación aleatoria de segmentos de genes que codifican partes variables del TCR.

Varios datos clínicos y experimentales indican que el origen de la autoinmunidad dirigida contra las glándulas neuroendocrinas es resultado, principalmente, de un defecto en la programación intratímica de la autotolerancia a las funciones neuroendocrinas; este defecto puede ser genético o adquirido. La tolerancia central tímica selecciona a los timocitos que al madurar se convertirán en linfocitos circulantes, como se explica en seguida (Figura 22-1).

a) Selección positiva: con la apoptosis de los timocitos que no interaccionaron con las moléculas del MHC.
b) Selección negativa: con la apoptosis de los timocitos que reaccionaron con alta afinidad a los péptidos propios en el contexto de las moléculas del MHC y eligiendo a los que presentaron una afinidad baja-media por los antígenos propios.

La respuesta inmunológica durante el desarrollo y la activación es dependiente de la muerte celular programada (apoptosis) en cada punto. La consecuencia de la muerte celular en el timo es la eliminación clonal.

TOLERANCIA CENTRAL Y LA GENERACIÓN DE AUTOANTICUERPOS

Al mismo tiempo, la presentación de autoantígenos en el timo genera linfocitos T reguladores (Treg) que pueden inhibir en la periferia a los linfocitos T autorreactivos que se escaparon de la selección negativa en el timo. Éste es uno de los fundamentos de la tolerancia periférica, como se explica más adelante. La función de los linfocitos Treg está mediada por múltiples factores, sobre todo programados genéticamente. Al progresar la maduración de estos timocitos a linfocitos T *naïve* $CD4^+$ o $TCD8^+$, un porcentaje limitado de linfocitos autorreactivos puede ser exportado a la circulación periférica. Este repertorio autorreactivo es eliminado por los circuitos reguladores inmunológicos, que en forma general condicionan la apoptosis, sin que se traduzca en una enfermedad.

En situaciones de enfermedad y estrés, los linfocitos efectores y de memoria participan en la eliminación antigénica y el sistema inmunológico padece una considerable pérdida de linfocitos (linfopenia). La proliferación homeostática es la respuesta inmunológica de los linfocitos remanentes, que sufren una vigorosa expansión clonal compensatoria para mantener estos requerimientos. Dicha proliferación h es

booksmedicos.org

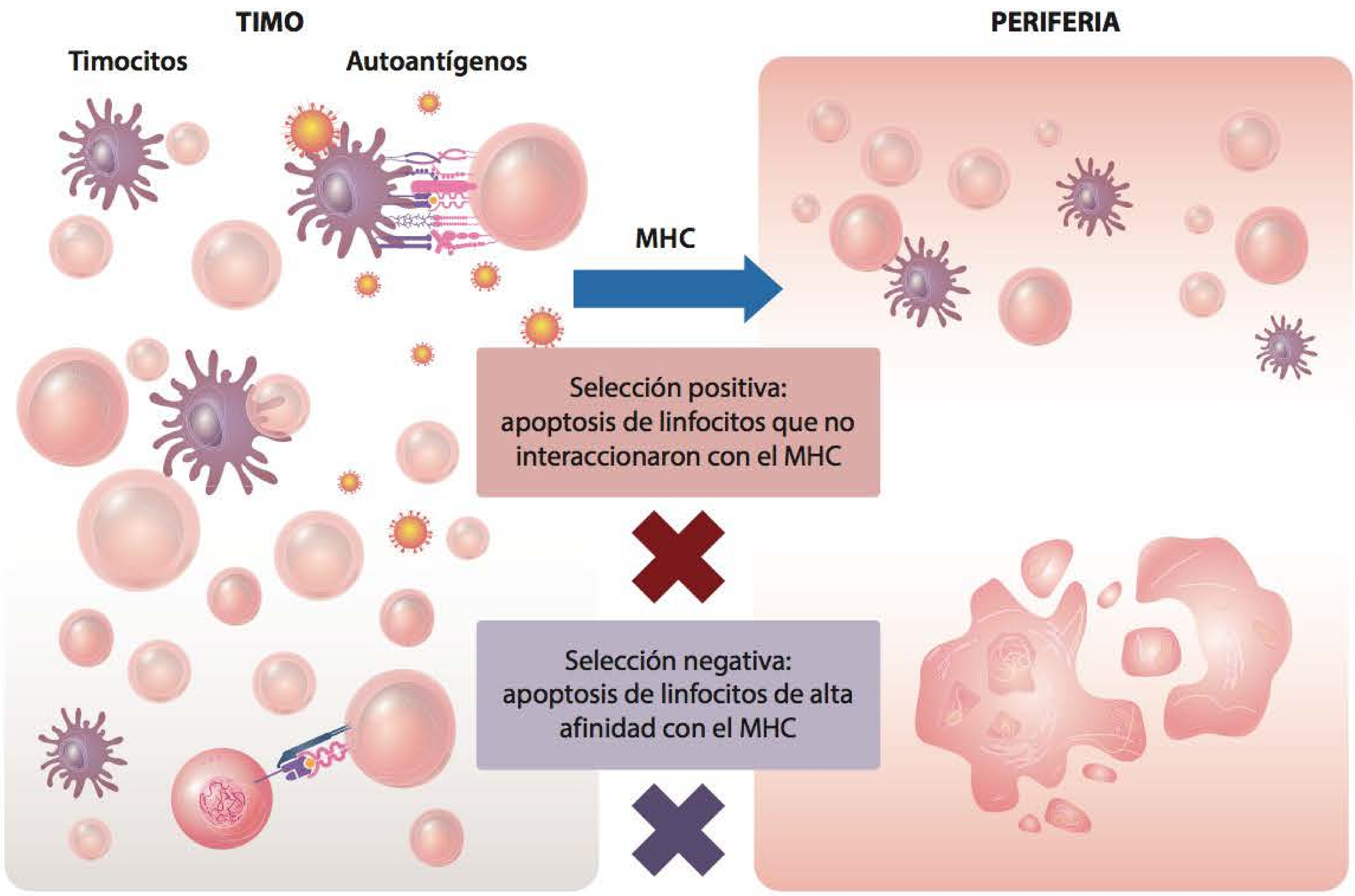


Figura 22-1. Selección del repertorio linfocitario
Mecanismo de tolerancia central tímica, de acuerdo con la afinidad del TCR con la molécula de MHC y antígenos propios.

indispensable para la reconstitución del sistema inmunológico y recurre a todos los repertorios de linfocitos disponibles. De esta forma, la presencia de linfopenia (linfocitos totales < 1 000 células/mm^3 en humanos) se puede asociar con el reclutamiento del repertorio autoinmunitario. Si este repertorio no es regulado o si es reclutado de manera continua mediante persistencia antigénica, el desenlace puede ser una EA.

La *protección* humoral autoinmunitaria está representada por un grupo de AuAb que ocurren naturalmente y son producidos por linfocitos B1. Los anticuerpos naturales (NAb) pueden incluir los isotipos IgM, IgG e IgA; estos NAb son polirreactivos y ejercen sus efectos por acción multivalente. Además, proveen la primera línea de defensa contra microorganismos (véase Capítulo 4, Respuesta inmunológica innata). Los NAb ejercen múltiples funciones en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica por medio de la selección de los siguientes repertorios inmunológicos:

a) Participan en la depuración de células viejas, detritus celulares y Ag propios. Los NAb dirigidos contra la proteína de banda 3 (proteína mayor de la membrana eritrocitaria) están comprometidos en la depuración de los eritrocitos cuando éstos finalizan su vida, así como en la remoción de eritrocitos en diferentes desórdenes hemolíticos y en caso de malaria.
b) Tienen actividad de opsonización y activación del complemento.
c) Participan en la vigilancia antitumoral y ejercen actividad antiinflamatoria (al unirse a estructuras dañadas por oxidación o neutralizar citocinas proinflamatorias).
d) Facilitan la fagocitosis y, en consecuencia, la presentación antigénica.

Debido a las funciones antes descritas, algunos autores han sugerido que los efectos benéficos de la inmunoglobulina endovenosa humana (IGIV) en EA y en enfermedades inflamatorias se deben en parte a este repertorio de NAb. En la práctica clínica, la presencia de estos repertorios autorreactivos humorales y celulares explica el hallazgo de AuAb en títulos bajos en individuos normales.

Los anticuerpos antinucleares (AAN) se han encontrado en adultos sanos en porcentajes de 20 a 31.7%, sin ninguna relación con inmunosenescencia, ya que también se han detectado de 10 a 12.5% en población infantil normal. La administración de

booksmedicos.org

algunos medicamentos se asocia en numerosas ocasiones a la elevación de niveles de estos AuAb, un reflejo probable de la protección contra el daño tisular que la medicación causa.

La generación de anticuerpos neutralizantes contra el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) está limitada por los controles de tolerancia inmunológica. Se postuló que los pacientes con HIV y enfermedades autoinmunes están mejor adaptados para generar este tipo de anticuerpos; esto explicaría la frecuencia notablemente baja de la asociación entre lupus eritematoso sistémico (LES) e infección por HIV. Este hecho demuestra la función protectora del repertorio autoinmune, que reside entre los anti-DNAd (anticuerpos anti-DNA de doble cadena) y tal vez tiene capacidad neutralizante contra la infección de HIV. Sin embargo, se requiere más investigación al respecto para entender la función de los AAN y su compromiso como repertorio de defensa en infecciones virales.

También se detectaron AuAb antitiroideos en títulos bajos en pacientes sin enfermedad tiroidea, mientras que títulos poco elevados de AuAb se asocian con enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Conviene resaltar que la tiroiditis de Hashimoto aumenta el riesgo de cáncer diferenciado de tiroides; no obstante, pacientes con títulos muy elevados de autoanticuerpos antiperoxidasa tienen un riesgo menor de desarrollar este tipo de cáncer, lo que sugiere el papel protector de estos autoanticuerpos. En contraste, en cáncer papilar de tiroides, los títulos elevados AuAb antitiroglobulina se asociaron con una presentación más agresiva de este cáncer, mientras que los títulos negativos se correlacionaron con remisión del mismo. De ahí la importancia de establecer el papel funcional de los AuAb en el control de las EA y su participación en otras enfermedades.

La pérdida de la tolerancia se presenta cuando una respuesta autoinmunitaria escapa a la regulación, porque ha habido una proliferación exagerada en respuesta a la estimulación por un autoantígeno persistente y se ha perdido la homeostasis. Esta producción descontrolada de células o anticuerpos autorreactivos se dirige contra diversas células, tejidos u órganos blanco, y si persiste sin ser regulada durante un tiempo no determinado, que puede ir de meses a años, causa daño tisular y orgánico, cuyo desenlace es la expresión clínica de la EA. Un ejemplo es el LES, en el que se ha podido asociar la detección de AAN en 88% de los pacientes de alrededor de 9.4 años (media 3.3 años) antes del diagnóstico claramente establecido del síndrome clínico.

Tolerancia periférica, definición y función normal

La tolerancia o supresión periférica es un mecanismo por el cual se mantiene regulada la respuesta inmunológica contra los autoantígenos; es decir, esta respuesta existe mientras se requiere, no se amplifica innecesariamente y se cancela cuando el autoantígeno se elimina. La selección clonal depende en gran parte de procesos apoptóticos que derivan de la presentación antigénica, la actividad y la madurez de las APC (células presentadoras de antígeno) determinadas por el microambiente en el que se encuentran.

La tolerancia periférica induce la eliminación de los linfocitos T autorreactivos funcionales que escaparon a la eliminación del timo y están comprometidos en eliminar un autoantígeno. La apoptosis y la tolerancia son respuestas biológicas claramente vinculadas con el control de la respuesta inmunológica periférica. La apoptosis en las células del tejido conserva la homeostasis de órganos mediante la transducción de señales tolerogénicas por medio de las células dendríticas y la vía de reconocimiento cruzado para evitar la autoinmunidad. La apoptosis en el sistema inmunológico promueve la deleción periférica y la eliminación de los linfocitos T autorreactivos peligrosos.

Las células dendríticas (DC) inician y dan forma a las respuestas inmunológicas tanto innatas como adquiridas. En todos los estudios clínicos y modelos experimentales se les ha implicado en la patogénesis de la mayoría de las EA. Existen varios fenotipos de DC descritos en humanos y ratones. Las DC clásicas son APC (del inglés *Antigen Presenting Cells*, o células presentadoras de antígeno) activas y representan un punto fundamental en el desarrollo de la tolerancia inmunológica; en este desarrollo influyen sus niveles y reguladores moleculares intrínsecos que, cuando son adecuados, previenen el desarrollo de la autoinmunidad.

Las DC promueven el desarrollo de respuestas inmunológicas efectoras tipos Th1, Th2 y Th17, con sus correspondientes citocinas. La presentación prolongada de autoantígenos por las DC es crucial para el desarrollo de la EA destructiva, lo que representa factores cruciales en la magnitud de la respuesta autoinmunitaria, la cantidad de autopéptidos ignorados de manera previa y la duración de la presentación de estos péptidos en los órganos linfoides secundarios. Como ya se mencionó, dichas respuestas están influenciadas por el microambiente en el que se

booksmedicos.org

desarrollan y por la participación de otras subpoblaciones reguladoras que las limitan, como los linfocitos Treg. Los linfocitos Treg, CD4+FOXP3+, han sido identificados *in vitro* como controles pivote de las EA, aunque su determinación *in vivo* en la sangre periférica es difícil debido a que el porcentaje circulante en humanos es bajo, y factores como la disminución de niveles de IL-2 y la inmunosenescencia contribuyen a su disminución y a la pérdida de la tolerancia.

La inducción de la tolerancia es uno de los descubrimientos más excitantes en la investigación traslacional. La tolerancia ante un Ag de origen infeccioso describe un proceso *in vivo* en el que la tolerancia se traslada de una población de linfocitos a otra, quizá por regulación idiotipo-antiidiotipo, y conseguirla con terapia de corto plazo apuntaría a alcanzar una homeostasis autoperpetuada. Desde el punto de vista clínico, existen metodologías en proceso de investigación que se orientan a este propósito con monoterapias. A partir de estos hallazgos se puede sugerir que la remisión y posible cura de la EA en seres humanos dependería de una inducción efectiva de tolerancia central y periférica.

Factores que influyen en la pérdida de la tolerancia periférica

Además del papel fundamental que tiene la presentación de autoantígenos por las DC, la alteración de la función fisiológica de uno o más de los siguientes factores influye en la pérdida de la tolerancia periférica:

a) Predisposición genética y mecanismos epigenéticos
b) MicroRNA
c) Inmunidad innata
d) Inmunidad adquirida, linfocitos T reguladores y linfocitos Th17
e) Inmunodeficiencias primarias
f) Autoantígenos
g) Apoptosis
h) Hormonas y neuropéptidos
i) Infecciones

Predisposición genética y mecanismos epigenéticos

El reconocimiento de los componentes epigenéticos en la EA, en conjunto con la existencia de los genes asociados, constituyen la base para el desarrollo de la autoinmunidad. Los estudios con RNA de interferencia señalan una contribución potencial de los efectos epigenéticos en la desregulación génica en las enfermedades autoinmunes, como la DM1 y la esclerosis múltiple. Se han reportado cambios aberrantes en los patrones de metilación del DNA, con presencia de linfocitos T con hipometilación del DNA en pacientes con LES y AR. Estos cambios aberrantes se pueden presentar en genes como el de la perforina y, con ello, contribuyen a la muerte de los monocitos. La hipometilación en los linfocitos Th colabora a la sobreexpresión de CD70 y, como resultado de la estimulación constante de linfocitos B, también se favorece la sobreexpresión de la integrina CD11a. Todo esto genera un efecto positivo directo en la autorreactividad. Sin embargo, la hipometilación no es un dato general de todas las EA.

Los genes de susceptibilidad para las EA son múltiples; en modelos de lupus murino se han identificado más de 20. Algunos de estos genes se encuentran codificados en el brazo corto del cromosoma 6, en la región del MHC. En cambio, el gen *AIRE* está codificado en el 21q.22.3 y se relaciona con el síndrome poliglandular autoinmunitario y otras enfermedades autoinmunitarias.

Los genotipos HLA-II DQ2 y DQ8 están asociados en forma importante con el desarrollo de la enfermedad celiaca, pues se han encontrado casi en 100% de los pacientes. El riesgo mayor se estima en sujetos que muestran una copia doble de genes DQB* 02 (DQ2/DQ2 y DQ2/DR7) que en el genotipo Q8 (DR4)/X. La herencia de estos genotipos explica la predisposición genética en familias con enfermedad celiaca.

También se han asociado al desarrollo de EA mutaciones y polimorfismos en los genes de las vías de señalización TLR/IFN (*IRF5*, *STAT4*, *IRAK1* y *TREX1*), TNF/NF-kB (TNFAIP3), genes de activación de linfocitos T (*PTPN22*, *STAT4*, *PDCD2* y *TNFSF4*), genes de activación de linfocitos B (*BLK*, *BANK1*, *FCGR2B* y *LYN*), así como genes relacionados con la eliminación de complejos inmunitarios (*FCGR3A*, *FCGR3B*, *CRP*, *ITGAM*, *C4A*, *C4B*, *C2* y *C1q*).

MicroRNA

El descubrimiento del microRNA (miRNA) representa uno de los más importantes avances en el entendimiento de los mecanismos de la regulación genética, se han estudiado intensamente desde que se identificó el primer miRNA en *C. elegans* en 1993. Los cientos de miRNA descubiertos pueden regular varios sistemas biológicos conservados, incluidos aquéllos en células de mamíferos, que comprenden

booksmedicos.org

procesos fisiológicos y patológicos. La regulación que ejercen los miRNA es compleja y redundante; puede tener como blanco reprimir muchos genes distintos y cada gen puede estar regulado por múltiples miRNA. Sus funciones principales se resumen en seguida.

a) Representan parte de la regulación epigenética.
b) Participan en la regulación de la expresión génica de más de 30% de las proteínas codificadas.
c) Pueden suprimir la transcripción o la estabilidad de la proteína.
d) Participan en la regulación de procesos biológicos o vías metabólicas.
e) Pueden intervenir en la renovación y pluripotencialidad de las células troncales.

Los miRNA son pequeños RNA de alrededor de 18 a 25 nucleótidos de largo que regulan negativamente la expresión genética en forma postranscripcional. Los miRNA se originan de un RNA largo de doble cadena, denominado pri-miRNA, constituido por cientos a miles de nucleótidos de largo. Este pri-miRNA se procesa de manera secuencial a RNA de doble cadena de secuencias más cortas, por las endonucleasas Drosha y Dicer que miden 70 y 22 nucleótidos, respectivamente. La disociación de la dupla y la incorporación de la cadena madura en un complejo silenciador inducido por RNA o RISC (del inglés *RNA-Induced Silencing Complex*) guía al RISC al mRNA blanco, en donde el miRNA exhibe su efecto. Cuando los miRNA se unen al blanco, transcriben basados en la similitud de la secuencia (por lo regular en el 3′UTR del transcripto y a veces en la región codificadora 5′UTR), lo que da como resultado la inhibición de la translación o la degradación del transcrito.

Algunos miRNA, por ejemplo los miR-146a y miR-182, están implicados de manera importante en la regulación de las respuestas inmunológicas innatas y adquiridas. Se ha reportado que muchos miRNA están desregulados en enfermedades autoinmunitarias, en particular miRNA-146. La sobreexpresión o baja expresión de miRNA puede influenciar blancos y vías específicas, y provocar diferentes tipos de EA.

La desregulación de miRNA ha demostrado tener efectos en la respuesta a la quimioterapia. Se han descrito miRNA específicos asociados con resistencia a varios agentes quimioterapéuticos. Antagonizar estos miRNA puede traer como consecuencia la restauración de las redes genéticas claves y las vías de señalización, y la optimización de los tratamientos anticancerosos al inhibir la proliferación de las células tumorales y aumentar la sensibilidad a los fármacos. El conocimiento sobre la participación de los miRNA en la regulación de la proliferación celular podría aplicarse al control de la expansión clonal autoinmunitaria y proporcionar blancos para el diagnóstico y la terapéutica de las EA.

Inmunidad innata

El compartimento inmunológico de la respuesta inmunitaria innata es relevante en la inducción de respuestas autoinmunitarias. En este sentido, los estudios más relevantes se han llevado a cabo en lupus eritematoso sistémico, tanto en humanos como en modelos experimentales.

El reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) realizado por medio de receptores de reconocimiento de patógenos (PRR), entre éstos los receptores tipo Toll (TLR), los receptores tipo NOD (NLR) y otros receptores de la respuesta innata (véase el capítulo 4, Respuesta inmunológica innata), son una conexión clave en la generación de EA.

Por ejemplo, en condiciones de salud de la mucosa intestinal, hay interacción benéfica entre la microbiota, la barrera epitelial y los mecanismos basales de defensa inducidos por los PRR. Es común que en la mucosa intestinal exista un estado de *inflamación fisiológica* local, que se mantiene bajo condiciones homoeostáticas gracias a la interacción de los PRR con la microbiota local, al estimular la producción de ciertas moléculas solubles, entre éstas la TSLP (del inglés *Thymic Stromal Lymphopoietin*, o linfopoyetina derivada del estroma tímico), la proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), los péptidos antimicrobianos y respuestas locales mediadas por varias subpoblaciones linfocitarias.

Las infecciones bacterianas transitorias o crónicas pueden conducir a una ruptura de la tolerancia de la mucosa, con producción de linfocitos T inflamatorios antígeno-específicos, lo que induce daño inflamatorio que llega a derivar en respuestas autoinmunitarias. Por ejemplo, se ha reconocido el papel del complemento en la patogénesis del lupus, ya que los pacientes con lupus activo tienen niveles séricos elevados de IFN-γ inducido por infecciones, lo que favorece la producción de autoanticuerpos activadores del complemento. Asimismo, las células dendríticas plasmacitoides (pDC), activadas a través de los PRR, pueden iniciar o aumentar las respuestas inmunológicas protectoras Th1; en un fondo genético de susceptibilidad, la estimulación de TLR también puede inducir autoinmunidad mediante el reconocimiento de material apoptótico no depurado.

Los neutrófilos son otra población de células de la respuesta innata que, en condiciones normales, participan en forma relevante como células efectoras de la respuesta innata. Se ha reconocido que tienen un

booksmedicos.org

papel fundamental en la generación de EA. La evidencia reciente sugiere que exhiben anormalidades en el fenotipo y la función en varias enfermedades autoinmunitarias, y que participan en la iniciación y perpetuación de respuestas aberrantes y daño orgánico, ya sea por la producción de sus enzimas o porque son un blanco inmunogénico. En lupus eritematoso sistémico y en artritis reumatoide, las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) contienen ácidos nucleicos que pueden originar estimulación antigénica. Estas NET pueden formarse por estimulación de IL-17A. En vasculitis asociadas a ANCA, este tipo de Au-Ab se forma contra los antígenos de neutrófilos proteinasa-3 (PR-3) y mieloperoxidasa (MPO).

Inmunidad adquirida

Células reguladoras

La regulación inmunológica es producto del repertorio inmunológico del cual se han identificado diversos subgrupos de células reguladoras.

Hace poco se identificó un subgrupo de linfocitos B con funciones reguladoras (Breg), que interactúan con linfocitos T para suprimir la respuesta inmunológica mediante la secreción de IL-10. En pacientes con artritis reumatoide se reportaron cambios en el número de estas células y se les asignó un papel en el desarrollo y la progresión de la enfermedad.

Un subgrupo de linfocitos T $CD8^+$, los Treg $CD8\alpha\alpha^+$, tiene efecto regulador en encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), que corresponde a un modelo murino de esclerosis múltiple. En dicho modelo se demostró que el número de Treg $CD8\alpha\alpha^+$ disminuye durante las recaídas de la enfermedad y se recupera cuando hay remisión. En esclerosis múltiple recurrente-remitente, se detectaron deficiencias en el número de linfocitos Tc. El tratamiento con acetato de glatirámero en esclerosis múltiple recurrente-remitente parece inducir en el ser humano un grupo específico de linfocitos Tc que parece estar asociado con la disminución en la frecuencia de recaídas.

La subpoblación reguladora más estudiada de la respuesta inmunológica son los linfocitos Treg CD4+CD25+FOXP3+, productores de IL-10 y TGF-β. Los linfocitos Treg existen en subgrupos que se diferencian por su origen. Los linfocitos Treg $CD4^+$ derivados del timo (nTreg) y los linfocitos Treg inducibles (iTreg) pueden generarse en la periferia o *in vitro* a partir de linfocitos T convencionales CD4+Foxp3−.

La pérdida de la regulación inmunológica inherente a la función deficiente de uno o varios de los grupos celulares descritos es crucial en la ruptura de la tolerancia de inducción de EA. Por ello, se puede suponer que las medidas terapéuticas enfocadas a modular estas respuestas defectuosas podrían revertir la pérdida de la tolerancia y conducir a la remisión de la EA.

Linfocitos T cooperadores (Th) 17

Los linfocitos Th son los principales componentes del sistema inmunológico adaptativo que presentan una función primordial para sostener y regular la respuesta antígeno específica. En la activación, bajo la influencia del microambiente de citocinas, los linfocitos Th *naïve* se diferencian en varios subgrupos funcionales.

Los linfocitos Th1 secretan IFN-γ y son responsables de modular la respuesta inmunológica celular y la inflamación tisular; en tanto que l0s linfocitos Th2, que producen IL-4, IL-5 e IL-13, son responsables por la modulación de la inmunidad humoral. En años recientes se identificó el subgrupo de linfocitos T que expresan el factor de transcripción del receptor huérfano del ácido retinoico-γ (ROR-γ); estos linfocitos secretan primordialmente IL-17A e IL-17F, de ahí su nombre Th17, además de IL-21, IL-22 y CCL20. Los linfocitos Th17 inducen reacciones tisulares masivas y promueven el reclutamiento de células inflamatorias; por esta razón los linfocitos Th17 tienen una función fundamental en la defensa del hospedero contra hongos y bacterias a través de células inmunocompetentes y no inmunocompetentes. Entre las células no inmunocompetentes sobre las que actúan los linfocitos Th17 se encuentran los fibroblastos, las células endoteliales y las epiteliales, que inducen la producción de mediadores proinflamatorios IL-6, TNF-α, IL-1β, prostaglandina E2, óxido nítrico, metaloproteinasas de matriz y quimiocinas (CXCL1, CXCL8 y CCL2).

Se considera que los linfocitos Th17 son las principales células responsables de la destrucción crónica inflamatoria de los tejidos en enfermedades autoinmunitarias como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, pénfigo y vasculitis asociadas a anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos.

La función bimodal de los linfocitos Th17 (que ofrecen protección contra las infecciones, pero que también están asociadas con la infiltración tisular del órgano blanco en las EA) lleva a considerar el desarrollo de tratamientos que no busquen la eliminación funcional de Th17, como es el caso de los anticuerpos monoclonales anti-IL17, sino su regulación para inducir tolerancia y evitar la pérdida de su función protectora fundamental.

booksmedicos.org

Inmunodeficiencias primarias

La linfopenia puede ser el origen de una enfermedad autoinmunitaria. En un estudio con ratones NOD propensos a diabetes se demostró que la linfopenia y la vida corta de los linfocitos son determinantes en el desarrollo de diabetes autoinmunitaria. Las enfermedades autoinmunitarias son comunes en pacientes con inmunodeficiencia primaria (IDP); después de la susceptibilidad a infecciones, las manifestaciones de EA representan el grupo más común de alteraciones clínicas en pacientes con IDP. Los estudios en pacientes con IDP y en modelos animales relacionados han revelado el papel crucial del gen *AIRE* en la expresión inducida de los autoantígenos para la eliminación de los linfocitos T autorreactivas (tolerancia central). Los pacientes y los modelos animales de IDP han provisto de evidencia inequívoca acerca del papel esencial de los linfocitos Treg en la periferia (tolerancia periférica). Se demostró, además, que en pacientes con IDP definida, la proliferación homeostática, así como el aumento o la disminución en la depuración de células apoptóticas y patógenos no propios, pueden llevar a la ruptura de la tolerancia periférica.

Un ejemplo de IDP en la que hay manifestaciones autoinmunitarias es la deficiencia de DAF (del inglés *Decay-Accelerating Factor*, o factor acelerador del decaimiento, o CD55), que es una proteína de membrana que regula el sistema del complemento al interrumpir la cascada de activación del mismo en las células propias. Se demostró que una deficiencia en el DAF puede estar presente en diversas enfermedades autoinmunitarias, entre otras síndrome de Sjögren, lupus con alteración hematológica, artritis reumatoide, anemia hemolítica, neoplasias, síndrome mielodisplásico, trastornos linfoproliferativos, discrasias de células plasmáticas, anemias aplásicas y sida. Aunque esta última deficiencia no se considere una IDP clásica, es el ejemplo de un defecto monogénico (gen CD55) de la respuesta inmunológica innata, que puede estar asociado con respuestas autoinmunitarias. Vale la pena considerar que también existen IDP, como la agamma o hipogammaglobulinemia ligada a X (XLA), en las que no existen autoanticuerpos y no hay expresión de enfermedad autoinmune (véase el Capítulo 21, Inmunodeficiencias).

Autoantígenos

Se denomina autoantígeno a un constituyente normal del organismo contra el que el sistema inmunológico produce AuAb. Los autoantígenos son presentados en timo en el mecanismo de tolerancia central, y en la periferia se les sigue reconociendo como propios gracias al mecanismo de tolerancia periférica. Los autoantígenos pueden definir la expresión de la EA como enfermedad órgano específica o sistémica, de acuerdo con la producción de AuAb contra ellos. Es probable que el autoantígeno sea el que dirija el proceso inflamatorio en las EA, ya que su persistencia produce el reclutamiento del repertorio autorreactivo.

Se ha demostrado en modelos animales y enfermedades humanas que la ruptura de tolerancia contra antígenos propios puede ser consecuencia de los siguientes mecanismos:

a) Mimetismo molecular, previa modificación tisular por activación asociada con un agente microbiano, o por su parecido estructural al mismo que genera reacciones cruzadas contra antígenos propios. El ejemplo característico es la fiebre reumática.
b) Exposición de un antígeno previamente secuestrado en sitios inmunoprivilegiados por algún tipo de lesión inflamatoria; por ejemplo, agente microbiano y/o lesión traumática (uveítis y oftalmia simpática).
c) Superantígenos producidos por bacterias que favorecen la activación contra antígenos propios vía el reconocimiento de la región hipervariable 4 (HV4, por sus siglas en inglés) del TCR, involucrados en la génesis de enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, y enfermedades inflamatorias, por ejemplo el síndrome de Kawasaki.
d) Microquimerismo fetal; se ha propuesto que, después del embarazo, algunas células fetales quedan remanentes en la circulación materna y/o en los tejidos y, muchos años después, pueden generar respuestas inmunológicas o ser reconocidos como autoantígenos, lo que favorece al desarrollo de EA. Esto se ha demostrado, entre otras, en enfermedades reumáticas, esclerosis sistémica progresiva.

Apoptosis

La apoptosis es un proceso normal de eliminación de células envejecidas que permite mantener la homeostasis entre la proliferación celular y la muerte celular programada. Es un proceso controlado genéticamente, con homología en diversas especies, lo que sugiere que se ha conservado en lo largo de la evolución. Se inicia por la unión de varios ligandos que actúan en cascada. Aunque es un proceso intrínseco puede estar regulado por factores extrínsecos, incluidos factores de crecimiento, receptores de superficie celular, estrés celular y hormonas. Existen

booksmedicos.org

varias señalizaciones de apoptosis que convergen en una maquinaria efectora común. Se estimula la activación de las caspasas que degradan sustratos celulares clave que llevan a la muerte de la célula. La apoptosis tiene diversos mecanismos reguladores. El material apoptótico no depurado ocasiona estimulación de pDC con producción aumentada de IFN-α.

La exposición persistente del autoantígeno agrupado y concentrado en las vesículas superficiales de las células apoptóticas, lo mismo que su modificación por ruptura proteolítica específica y/o fosforilación debida a daño tisular extenso, aumentan la capacidad inmunogénica. En general, se considera que los procesos apoptóticos deficientes se relacionan con EA. Se ha identificado la modificación de autoantígenos por apoptosis y por acumulación de material apoptótico que conduce a la producción de AuAb en tiroiditis de Hashimoto, LES y AR.

Hormonas y neuropéptidos

En el concierto de la tolerancia inmunológica y su pérdida están involucradas las hormonas tanto esteroideas como peptídicas. En este contexto, se reportó que los andrógenos adrenales séricos, incluidos androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona, además de los glucocorticoides (GC), se encuentran en niveles bajos en pacientes femeninos con artritis reumatoide en fase temprana. Esta insuficiencia relativa de GC también se presenta en algunas pacientes antes del desarrollo pleno de la enfermedad, por lo que se ha sugerido que estas alteraciones hormonales contribuyen a la patogénesis de la artritis reumatoide.

En los desórdenes inflamatorios crónicos en los que los linfocitos B juegan un papel decisivo, el estradiol (E2) puede promover la enfermedad cuando están presentes linfocitos B autorreactivos, mientras que niveles elevados en forma crónica de E2 pueden inhibir el inicio de una enfermedad autoinmune cuando dichos linfocitos B no están disponibles. Esto podría ser una buena explicación de por qué las enfermedades autoinmunes dependientes de la actividad de linfocitos B, como LES, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, nefropatía por IgA, dermatitis herpetiformis, miastenia grave y tiroiditis aparecen en mujeres en sus años reproductivos (tercera y cuarta décadas de la vida) y a veces se inician durante o inmediatamente después del embarazo. Por ejemplo, durante el embarazo se observa mejoría y remisión de la evolución de la esclerosis múltiple y la EAE, lo que sugiere un papel inmunomodulador de los estrógenos (los autores de este capítulo han logrado identificar pacientes con EA asociadas con hiperprolactinemia por microadenomas hipofisiarios, en quienes la hiperprolactinemia se controló médicamente y la evolución clínica mejoró, con respuesta adecuada y sin recaídas mientras recibían tratamientos inmunosupresores convencionales).

Debido a estas evidencias acerca de la relación estrecha entre la regulación hormonal y la respuesta inmunitaria, siempre debe realizarse una valoración endocrinológica completa en pacientes con enfermedades autoinmunes para descartar la coexistencia de alteraciones en este contexto.

Infecciones

Según ya se expuso, los procesos infecciosos pueden ser el origen de la estimulación autoinmune para desencadenar la EA o para causar la exacerbación de la misma. En dicha condición están involucrados mecanismos inherentes al antígeno (mimetismo molecular, exposición de antígenos secuestrados) y mecanismos inherentes a la respuesta inmunológica (activación de células presentadoras de antígeno, expresión anómala de moléculas de MHC-II, reclutamiento de células al sitio de la infección con generación de citocinas-quimiocinas, activación de señales estimuladoras/reguladoras y estimulación directa de receptores linfocitarios que induce proliferación por acción del microorganismo).

Un ejemplo de estos mecanismos es la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV, por sus siglas en inglés). La infección de los linfocitos B por este virus ocurre tras el reconocimiento de la proteína de envoltura viral gp350/220 con el CD21. El VEB es uno de los virus que con mayor frecuencia se ha asociado con lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y enfermedad desmielinizante, y es posible que la reactivación de la infección crónica sea la causa de las recaídas en estas enfermedades. Evidencias recientes utilizando modelos de ratones transgénicos sugieren que los linfocitos B que expresan la proteína 2A latente de membrana (LMP2A) codificada por el virus de Epstein-Barr evade los puntos de control de tolerancia normales y favorece el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias. Las pruebas de modelos de ratones transgénicos apoyan un paradigma en el que la LMP2A podría promover el desarrollo de enfermedad autoinmunitaria. Además de evaluar los mecanismos de generación de autoinmunidad, este novedoso modelo proporciona un marco para evaluar nuevas estrategias en el tratamiento de enfermedades autoinmunes asociadas con el EBV.

Los factores ambientales inducidos por los procesos infecciosos pueden contribuir como detonantes de la producción del IFN tipo I por las pCD en pacientes con LES. La biodisponibilidad del IFN tipo I induce y

booksmedicos.org

mantiene la generación de DC maduras, lo que desvía el destino de los linfocitos T autorreactivos que han escapado a la tolerancia central y favore su activación. Estas DC maduras activan linfocitos Tc para generar nucleosomas que pueden ser capturados y presentados por DC; junto con la IL-6, el IFN tipo I promueve la diferenciación de los linfocitos B maduros en células plasmáticas que secretan anticuerpos.

Todos los factores mencionados tienen participación en la pérdida de la tolerancia periférica, y es necesario considerar el impacto individual que cada uno aporta a la génesis y el mantenimiento de las EA.

Modelos animales en enfermedad autoinmune

Los experimentos *in vitro* y los modelos animales han demostrado que algunas células y ciertas citocinas o sus ligandos son fundamentales para el desarrollo de la enfermedad autoinmune; sin embargo, es importante tener en cuenta que debido a que estos estudios se llevan a cabo en animales, los hallazgos son limitados cuando se intenta aplicarlos a las poblaciones humanas.

Los modelos animales han logrado mostrar la evolución ontogénica y filogénica de la respuesta inmunológica. El conocimiento de la estructura de los autoantígenos específicos para una determinada EA permite reproducirla en el laboratorio y hacer pruebas en animales que tienen falta de expresión o sobreexpresión genética de algún elemento de la respuesta inmunológica. Esta investigación permite conocer las características de las EA, su fisiopatología y los blancos inmunológicos que pueden tener propósitos diagnósticos y terapéuticos. De todos los modelos existentes, los más estudiados son los de diabetes tipo 1 y la EAE como modelo desmielinizante equivalente a la esclerosis múltiple. Ambos se encuentran descritos en las Figuras 22-2 y 22-3.

Fisiopatología de la enfermedad autoinmune

Para que una respuesta o fenómeno autoinmune se manifieste como enfermedad se deben generar diversas alteraciones en las que, como ya se mencionó, este repertorio autorreactivo escapa a la tolerancia tanto central como periférica por diversos mecanismos de

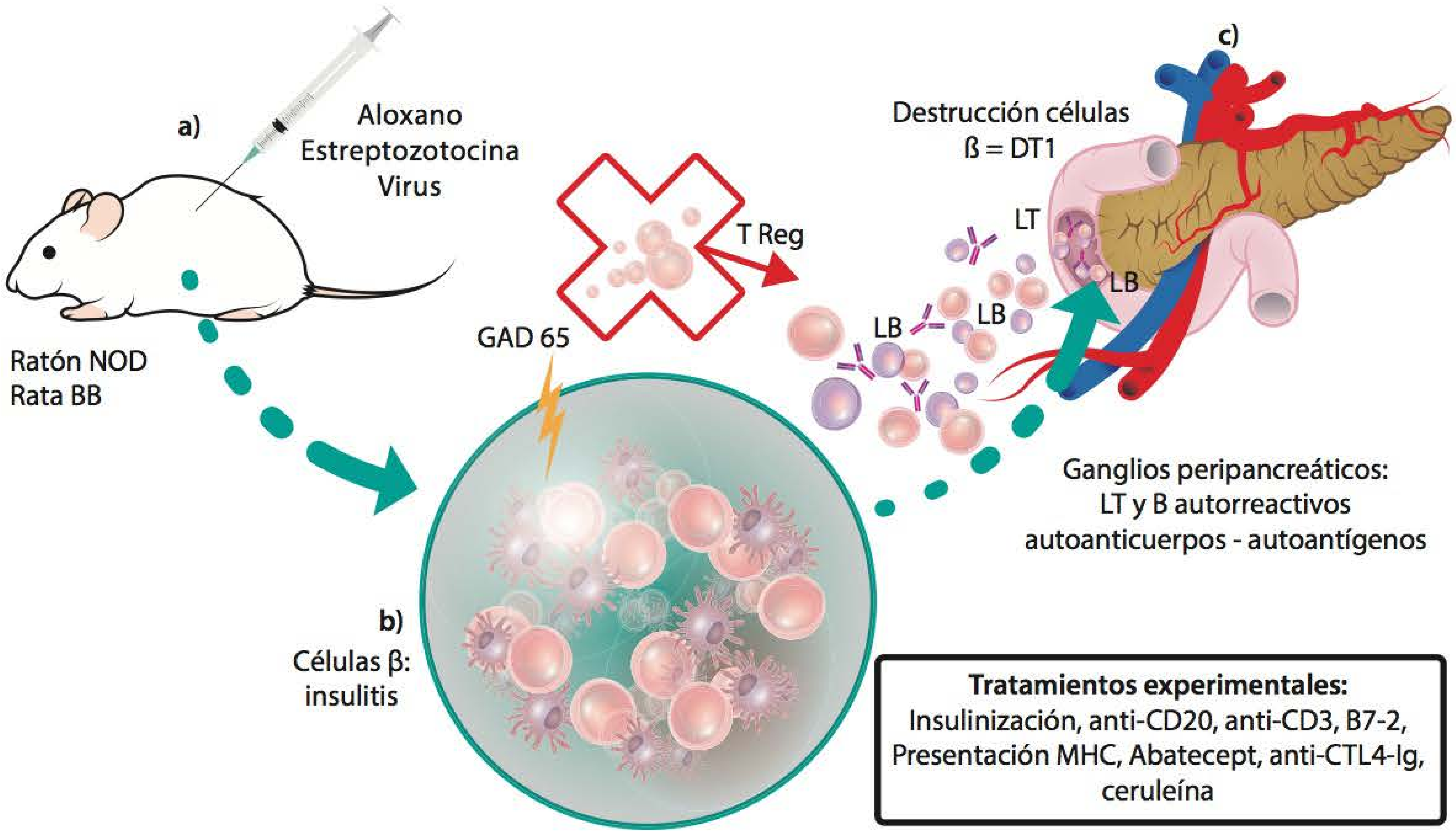


Figura 22-2. Inducción de diabetes tipo 1 (DM1) experimental
a) En ratones NOD (del inglés *Non Obese Diabetic*) o ratas BB (por sus siglas en inglés *BioBreeding*) que exhiben predisposición genética a DM1, se inocula una sustancia, aloxano, estreptozotocina o un virus pancreatótrofo para producir insulitis; b) la insulitis es un proceso inflamatorio en el que las células β son infiltradas por mononucleares (monocitos, linfocitos T de diversas estirpes); c) en este proceso se liberan antígenos pancreáticos, como GAD65 o cadenas de insulina, que condicionan en los ganglios peripancráticos un desarrollo mayor de células autorreactivas; d) si este proceso no se regula, se destruyen las células β, lo que condiciona la deficiencia absoluta de insulina que se expresa clínicamente como DM1.
En el recuadro inferior de la figura se resumen algunos de los experimentos que se han desarollado para revertir la autorreactividad y el daño pancreático.

booksmedicos.org

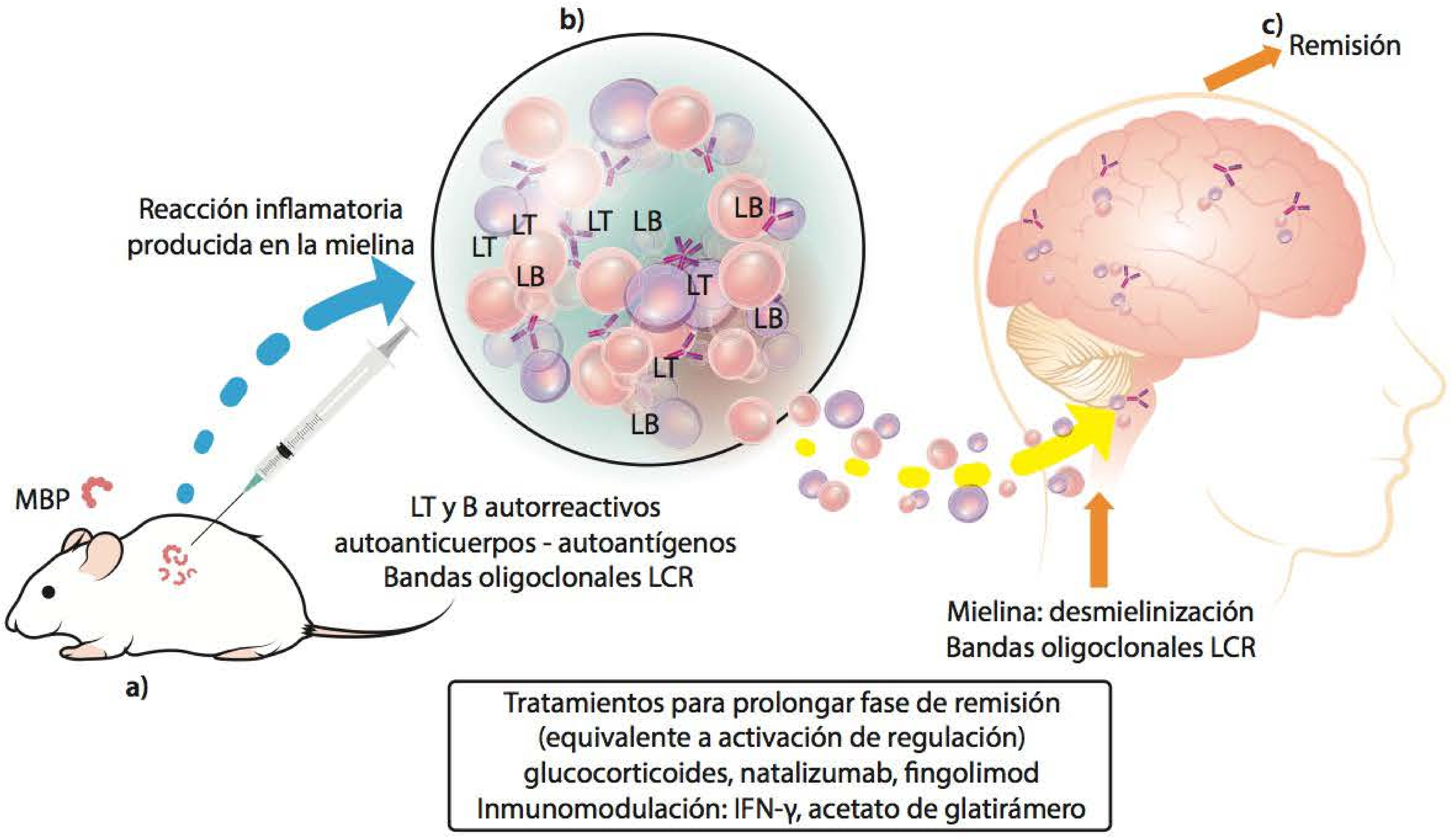


Figura 22-3. Encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) como modelo experimental de esclerosis múltiple
a) En ratones se inoculan antígenos de mielina, sobre todo proteína básica de mielina (MBP) o PLP (proteínas proteolipídicas) y MOG (glicoproteína de mielina de oligodendrocito) para inducir la autorreactividad; b) inflamación de la sustancia blanca por infiltración de mononucleares (monocitos/macrófagos y diversas subpoblaciones de linfocitos T); c) en este proceso se liberan antígenos de mielina, que son procesados en los ganglios cervicales, y los repertorios autorreactivos generados amplifican el proceso, lo que causa desmielinización y destrucción de sustancia blanca que condiciona alteraciones neurológicas; hay bandas oligoclonales que son anticuerpos mezclados contra virus, detectables en líquido cefalorraquídeo (LCR). Tanto en animales como en humanos, después de un episodio de recaída neurológica, existe un periodo de remisión. La EAE representa un modelo único en donde los circuitos reguladores actúan evidente y espontáneamente; esto proporciona una oportunidad única de buscar un blanco terapéutico.
En el recuadro inferior se enuncian algunas de las opciones terapéuticas que se han probado experimental y clínicamente.

ruptura. Es importante subrayar que la relación de la respuesta inmunológica en la EA no es unidireccional o de un solo paso; es un proceso dinámico que puede evolucionar hacia la exacerbación de la enfermedad, la mejoría y, excepcionalmente, la remisión.

Así, la ruptura de la tolerancia, la persistencia de autoantígenos que amplifican la activación funcional de un número significativo de linfocitos autorreactivos, la pérdida de mecanismos que controlan o regulan la activación de los diversos elementos de la respuesta inmunológica, la homeostasis alterada (metabólica, hormonal, infección crónica, desregulación de miRNA), el componente genético y el microambiente enriquecido en citocinas que favorecen el reclutamiento de células circulantes al sitio de la inflamación autoinmune favorecen, en conjunto y de manera progresiva, una liberación secuencialmente mayor de autoantígenos, citocinas y células que amplifican la respuesta y conducen en forma directa al daño tisular. Esto provoca que el fenómeno autoinmune se traduzca clínicamente en una EA (Figura 22-4).

Biomarcadores de pronóstico clínico y significado de la presencia de autoanticuerpos

Así como la detección de AuAb en títulos bajos puede reflejar la función protectora de la respuesta autoinmunitaria, la presencia de AuAb es el marcador por excelencia de la EA. Los títulos de AuAb actúan a modo de biomarcadores que son útiles en el diagnóstico de la enfermedad, la valoración de su actividad y los predictores de su inicio, además de que pueden ser un factor de pronóstico. También ayudan a clasificar los subgrupos de enfermedad. Dada su presencia y significado, algunos especialistas consideran que los AuAb en títulos muy elevados se asocian con daño en el órgano blanco, por lo que su hallazgo debe tener el seguimiento y la interpretación correctos. La desventaja de

booksmedicos.org

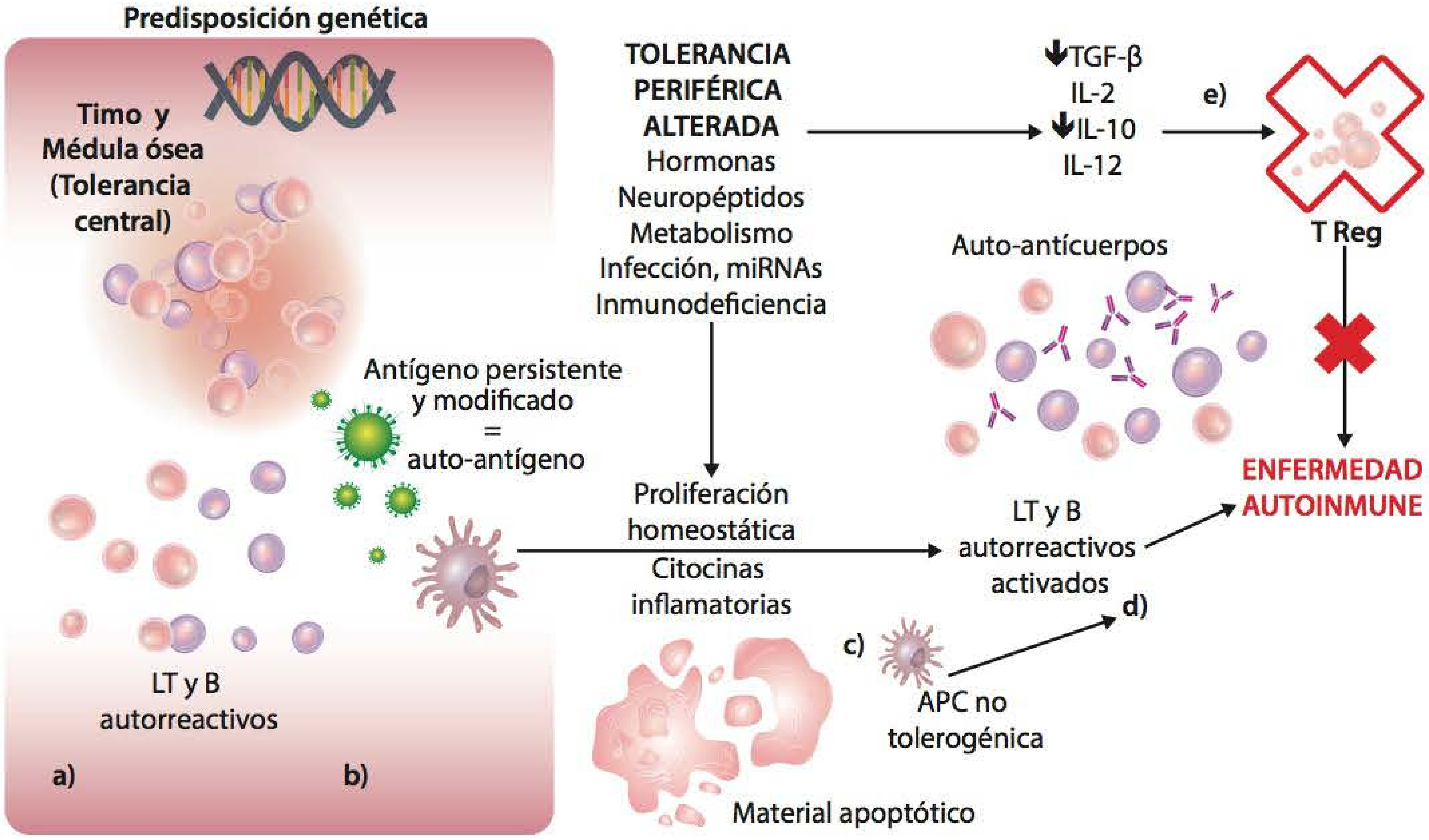


Figura 22-4. Secuencia hipotética de eventos que generan una enfermedad autoinmunitaria
a) Linfocitos T vírgenes autorreactivos escapan a la toleracia central y son reclutados y activados por autoantígenos; b) el autoantígeno es presentado por células dendríticas plasmacitoides, con aumento en la producción de IFN tipo I, a consecuencia del material apoptótico no eliminado; c) en presencia del microambiente aumenta la proliferación de linfocitos autorreactivos, que cooperan para producir autoanticuerpos o que activan células citotóxicas autoantígeno específicas; d) si esta situación escapa a la tolerancia periférica, la respuesta se amplifica e) el último paso de control para evitar la enfermedad autoinmunitaria son los linfocitos Treg (o cualquier subpoblación de células reguladoras) que exhiben una respuesta deficiente.

la valoración de AuAb son los diversos métodos de laboratorio utilizados para determinarlos, ya que proporcionan resultados variables aun con métodos de alta precisión y que requieren validación continua.

Un ejemplo sobre el significado de la presencia de AuAb es la detección de títulos moderados-elevados que pueden preceder varios años a la presentación clínica de la enfermedad. Tal es el caso de los AuAb antitiroideos del tipo de antitiroglobulina (anti-Tg) y antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO), que se detectan años antes de la presentación de hipotiroidismo subclínico.

El significado patogénico de los AuAb antitiroideos se reconoce desde hace mucho tiempo; la inducción de tiroiditis experimental con tiroglobulina se asoció con el desarrollo concomitante de lesión renal. Existen numerosos reportes en la literatura que relacionan enfermedad tiroidea autoinmune (enfermedad de Graves o tiroiditis autoinmune) con lesiones glomerulares, que van desde proteinuria, síndrome nefrótico aislado o asociado con glomerulopatía membranosa y nefropatía asociada con IgA hasta glomerulonefritis membranoproliferativa hipocomplementémica. A pesar del eutiroidismo con sustitución adecuada de la hormona tiroidea y tratamiento con corticoides, la persistencia de estos autoanticuerpos ha llevado a recaídas de las alteraciones renales. Se ha sugerido que el mecanismo de lesión renal puede ser la formación de complejos inmunes (constituidos por tiroglobulina-anticuerpos anti-Tg), en algunos casos con activación y consumo del complemento. Los títulos elevados de AuAb tiroideos en niños con tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves pueden atravesar la barrera hematoencefálica y causar anormalidades en la materia blanca. En este tipo de encefalopatía debe hacerse diagnóstico diferencial con otras entidades, pero tiene buena respuesta al tratamiento con corticoides.

Los AuAb antitiroideos están fuertemente asociados con manifestaciones extratiroideas, en especial diarrea, pérdida de peso, temblor e intolerancia al calor. En forma significativa, los AuAb antitiroideos en títulos moderadamente elevados y altos se relacionan con urticaria crónica espontánea, que en ocasiones cursa con angioedema, sin reacción sistémica. Esta urticaria parece estar mediada por activación de células cebadas a través de la fracción C5 del complemento, cuyo receptor sólo se expresa en las células cebadas de la piel.

Desde hace más de dos décadas, los títulos elevados de AuAb antitiroideos (anti-Tg y anti-TPO) también se han asociado con infertilidad, aumento del riesgo de abortos de repetición, esterilidad con obstrucción tubaria y dificultad para lograr la concepción incluso con reproducción asistida. El tratamiento con levotiroxina

booksmedicos.org

y el estado eutiroideo no son suficientes para evitar la recurrencia de las pérdidas fetales. Hasta el momento no hay estudios que relacionen la disminución de estos AuAb con algún tipo de tratamiento inmunosupresor y se desconoce si su disminución tiene alguna repercusión positiva sobre la infertilidad y esterilidad.

Los AAN y las alteraciones inmunológicas caracterizadas por anti-DNAd, anti-Sm o anticuerpos antifosfolípidos representan un criterio diagnóstico para LES. Los títulos elevados de IgG con actividad antineuronal en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tienen relación significativa en los pacientes con lupus neuropsiquiátrico, y en nefritis lúpica existen también títulos persistentes de anticuerpos IgG contra C1q.

La determinación de los niveles de anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) durante el seguimiento de vasculitis es de utilidad en pacientes que padecen vasculitis positivas a ANCA (tanto proteinasas, o PR-3, como mieloperoxidasa, o MPO) con compromiso renal. En estos casos, la elevación de los niveles de ANCA ha tenido utilidad en la predicción de las recaídas; en contraste, este valor predictivo no se ha observado en pacientes sin enfermedad renal.

En la vasculitis pulmonar con eosinofilia, o enfermedad de Churg-Strauss, el resultado negativo para los ANCA anti-MPO se ha asociado con un porcentaje mayor de complicaciones cardiacas, gastrointestinales, infiltrados pulmonares, fiebres y sudores nocturnos, así como una disminución en la proporción de la neuropatía periférica comparada con los pacientes que tuvieron un resultado positivo de anti-MPO. La negatividad de los ANCA se asoció en forma importante con eventos potencialmente mortales y defunciones. Por ello, algunos autores sugieren que la ausencia de anti-MPO en vasculitis de Churg-Strauss se asocia con un peor pronóstico clínico.

Aunque la detección de AuAb puede ser considerada como biomarcador para diferentes EA, hay pocos estudios sobre la respuesta inmunológica celular en los que se propongan poblaciones linfocitarias específicas como biomarcadores de evolución, de diagnóstico o de pronóstico; en la práctica clínica, sólo la pancitopenia y, en particular, la linfopenia se han sugerido como elementos de peor pronóstico y evolución de las EA en general.

Repertorio clonal

En las respuestas autoinmuntarias, humorales o celulares, el espectro clonal no es muy extenso. Los títulos de inmunoglobulina totales que se encuentran en enfermedades autoinmunitarias pocas veces son mayores a 3.0 g/L. La visualización de este repertorio de hipergammaglobulinemia policlonal puede ser objetiva en una electroforesis de proteínas o con la determinación total de inmunoglobulinas. El tamaño de la respuesta clonal en enfermedad autoinmunitaria ha sido definido por perfilar el repertorio de autoantígenos a través de los anticuerpos circulantes. En la práctica clínica cotidiana no es posible cuantificar el repertorio autorreactivo durante la evolución de la enfermedad; sin embargo, la determinación clínica de AuAb específicos puede proporcionar una medición aproximada del daño que se puede producir en un órgano blanco. La representación objetiva de esta clonalidad se puede observar en estudios de electroforesis de proteínas, un estudio antiguo y poco costoso.

En la electroforesis de proteínas, la fracción gamma de los pacientes con enfermedades autoinmunes permite visualizar la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal cuando la concentración de gammaglobulinas es moderada (rangos menores a 3.0 g/dL).

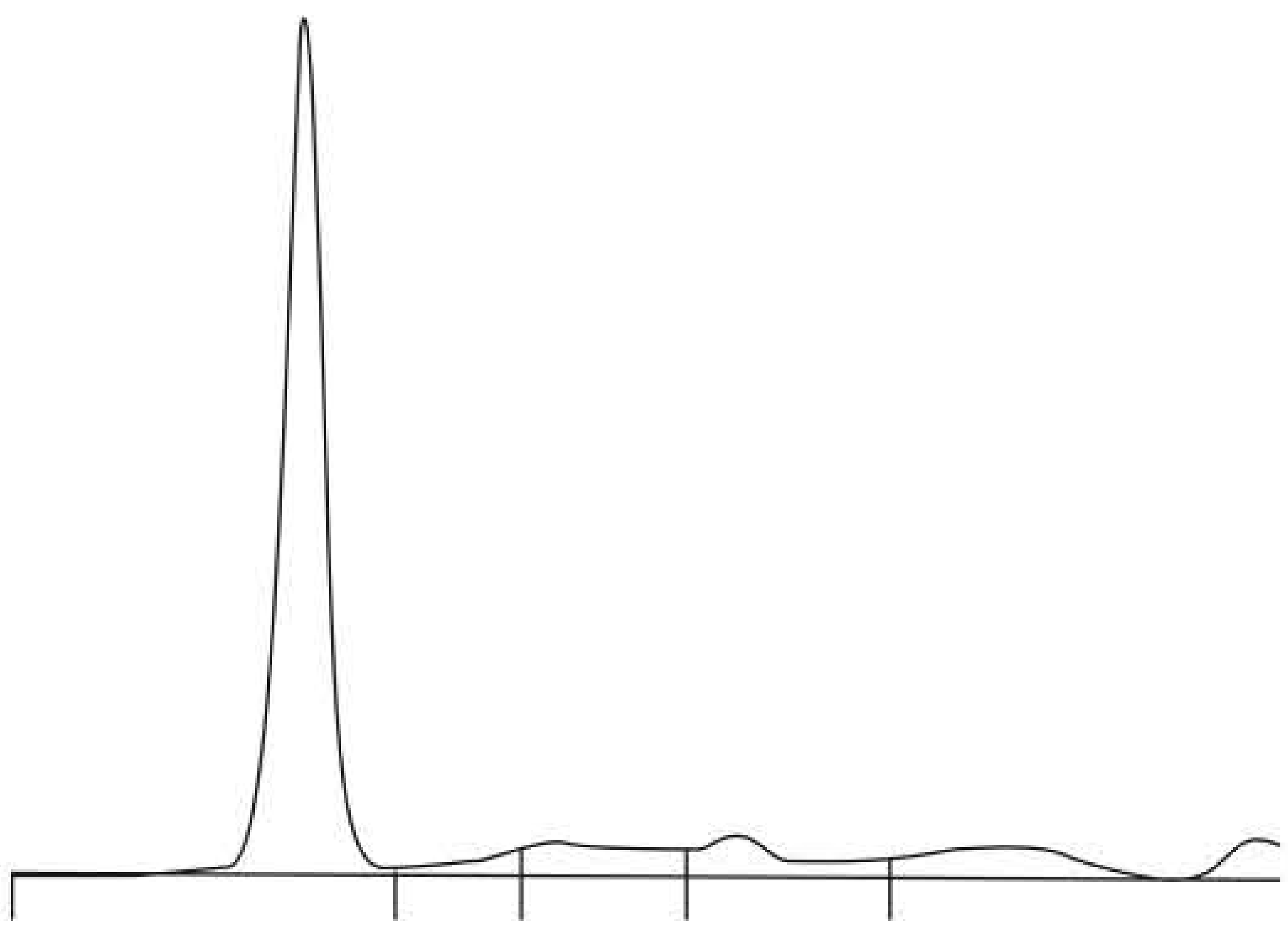
Las figuras 22-5 a 22-10 muestran diversas electroforesis de proteínas séricas y su aplicación como auxiliares diagnósticos en enfermedades autoinmunitarias. Se pueden observar los valores de un paciente normal, así como gráficas de pacientes con lupus eritematoso, síndrome de Sjögren y mieloma múltiple con niveles de autoanticuerpos normales y elevados.

Como ya se mencionó, en pacientes con EA producidas por linfocitos autorreactivos no es posible efectuar una medida objetiva del repertorio, sólo se valora clínicamente el daño orgánico producido y, de forma indirecta, las alteraciones en linfocitos (linfopenia, linfocitosis, disminución o aumento de linfocitos T) que podrían sugerir cambios en el repertorio involucrado.

Los linfocitos T circulantes autorreactivos exhiben como rasgo característico la oligoclonalidad. Se han detectado repertorios disminuidos de linfocitos T en algunas EA como esclerosis múltiple. En contraste con los repertorios autoinmunitarios patogénicos, los repertorios clonales en neoplasias son extensos, el tumor se encuentra sólo cuando los métodos diagnósticos lo hacen visible y lo mismo ocurre con el repertorio clonal en trasplantes. Desde el punto de vista clinicoinmunológico, estos repertorios extendidos requieren un tratamiento enérgico para controlarlos y evitar su crecimiento en caso de tumor y rechazo en caso de trasplante.

En la actualidad, los tratamientos para controlar la expansión clonal en diversas enfermedades dependen del tamaño y la expresión inmunitaria. El uso de anticuerpos monoclonales como rituximab, un anticuerpo antiCD20, fue reportado como benéfico en casos de expansión clonal en lupus eritematoso sistémico, pero, a pesar de abrogar los autoanticuerpos, no induce tolerancia.

booksmedicos.org

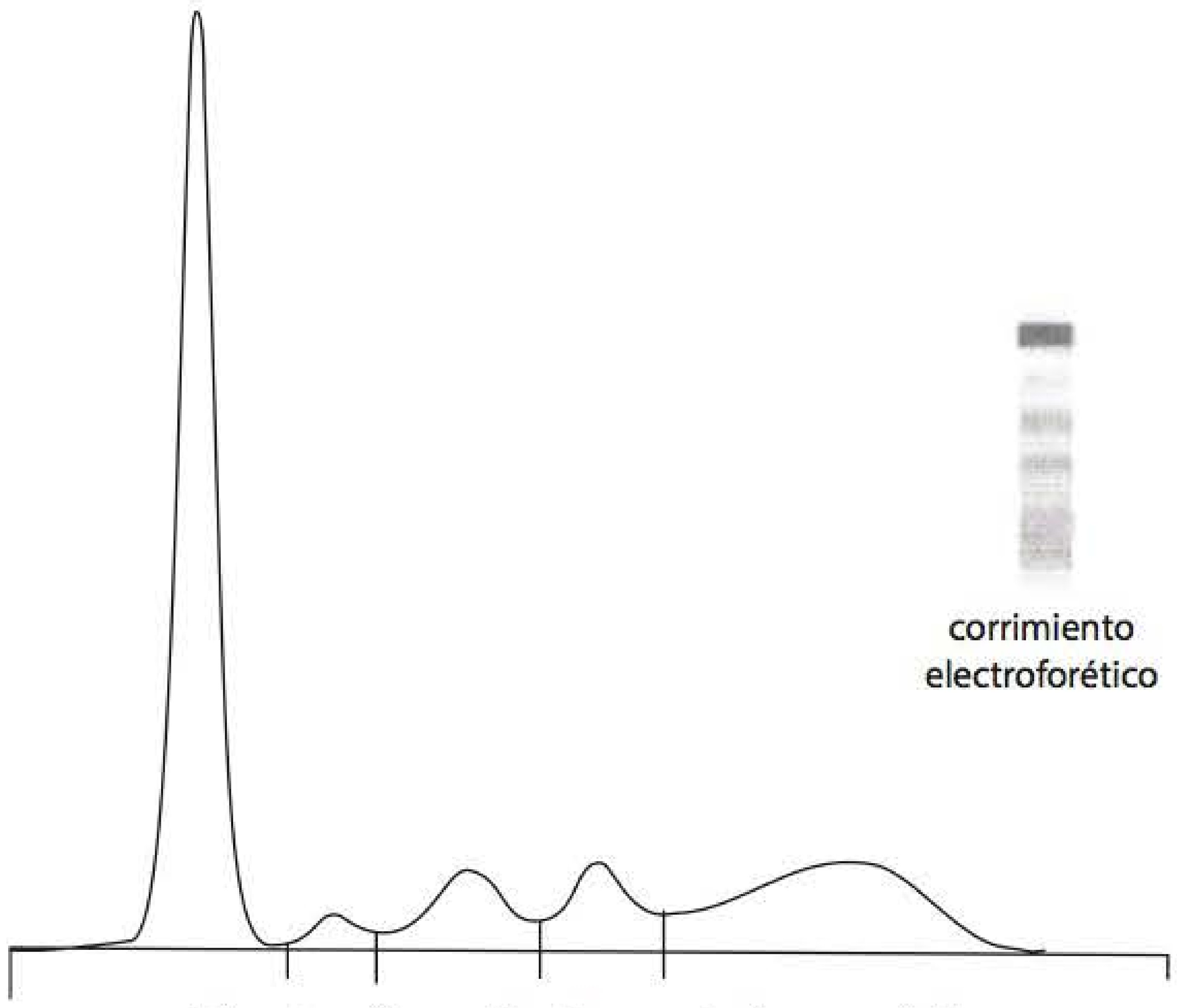


Electroforesis

Fracciones	%	mg/dL
Albúmina	64.2	4.4
Alfa 1	3.1	0.2
Alfa 2	8.4	0.6
Beta	8.6	0.6
Gamma	15.7	1.1

T. P.: 6.8 mg/dL

Figura 22-5. Repertorio clonal
Electroforesis de proteínas séricas normal.
Fuente: Cortesía Q. F. B. Silvia Cano Altamirano, Laboratorio de Inmunología. CMN 20 de Noviembre ISSSTE.



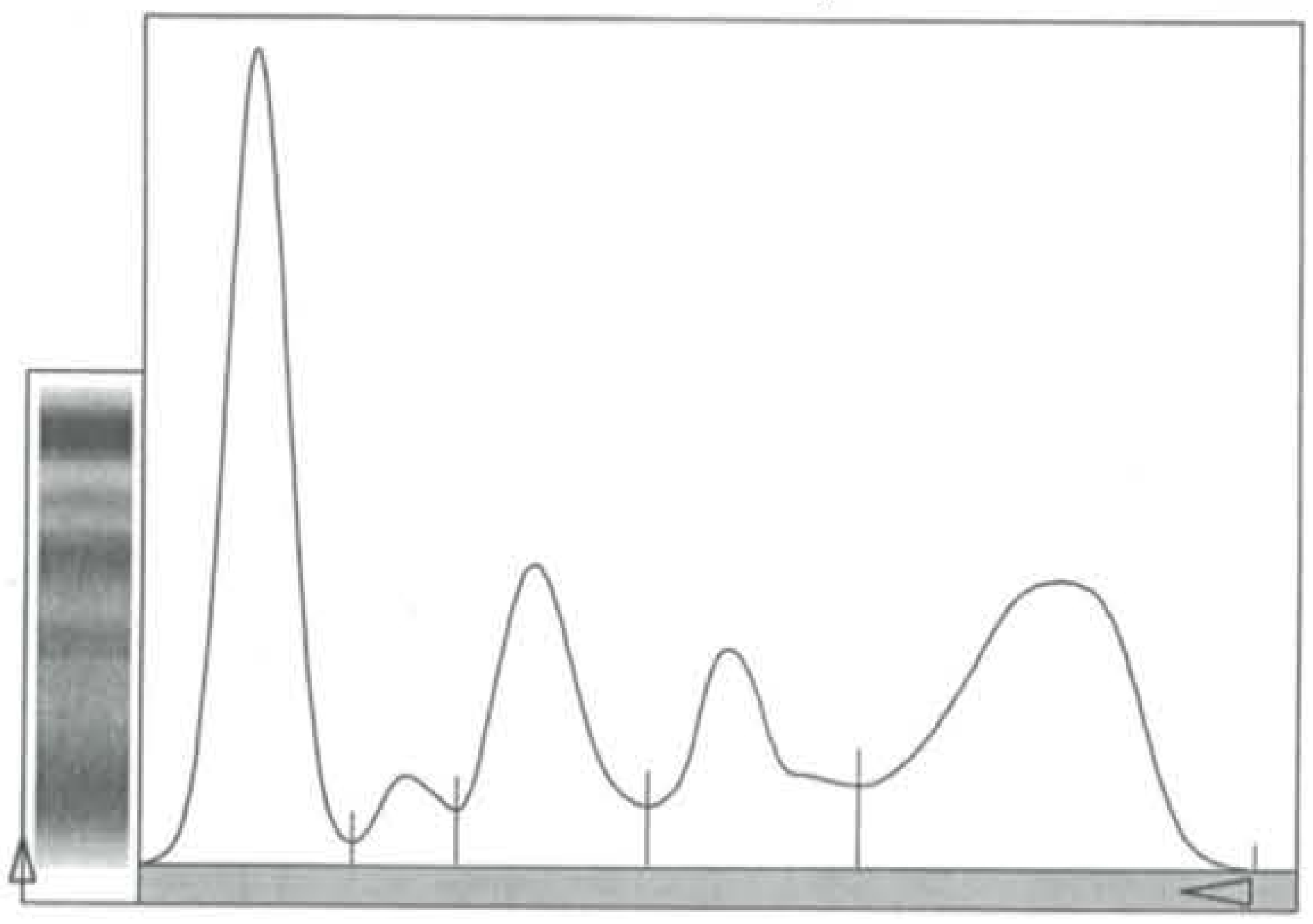
Electroforesis de proteínas séricas

Rel. A/G:1.21 P.T.: 7.8

Fracciones	%	Ref. %	g/dL	Ref. g/dL
Albúmina	54.	60.7-71.0	4.27	39.00-46.00
Alfa 1	2.7	1.4-2.9	0.21	0.90-1.90
Alfa 2	9.5	7.0-11.0	0.74	5.00-7.00
Beta	8.6	8.0-13.0	0.67	5.00-8.00
Gamma	24.5	9.0-16.0	1.91	6.00-10.00

Figura 22-6. Repertorio clonal
Electroforesis de proteínas séricas de paciente con lupus eritematoso controlado, IgG 1 810 mg/dL.
Fuente: Cortesía Q. F. B. Silvia Cano Altamirano, Laboratorio de Inmunología. CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

Electroforesis de seroproteínas



IgG 3420.0 mg/dL
IgA 187.0 mg/dL
IgM 443.0 mg/dL
Anticuerpos:
AAN patrón ribosomal ++++
Anti-DNAds 77.9
Anti-Sm 114.1 U
Anti-RNP 126.6 U

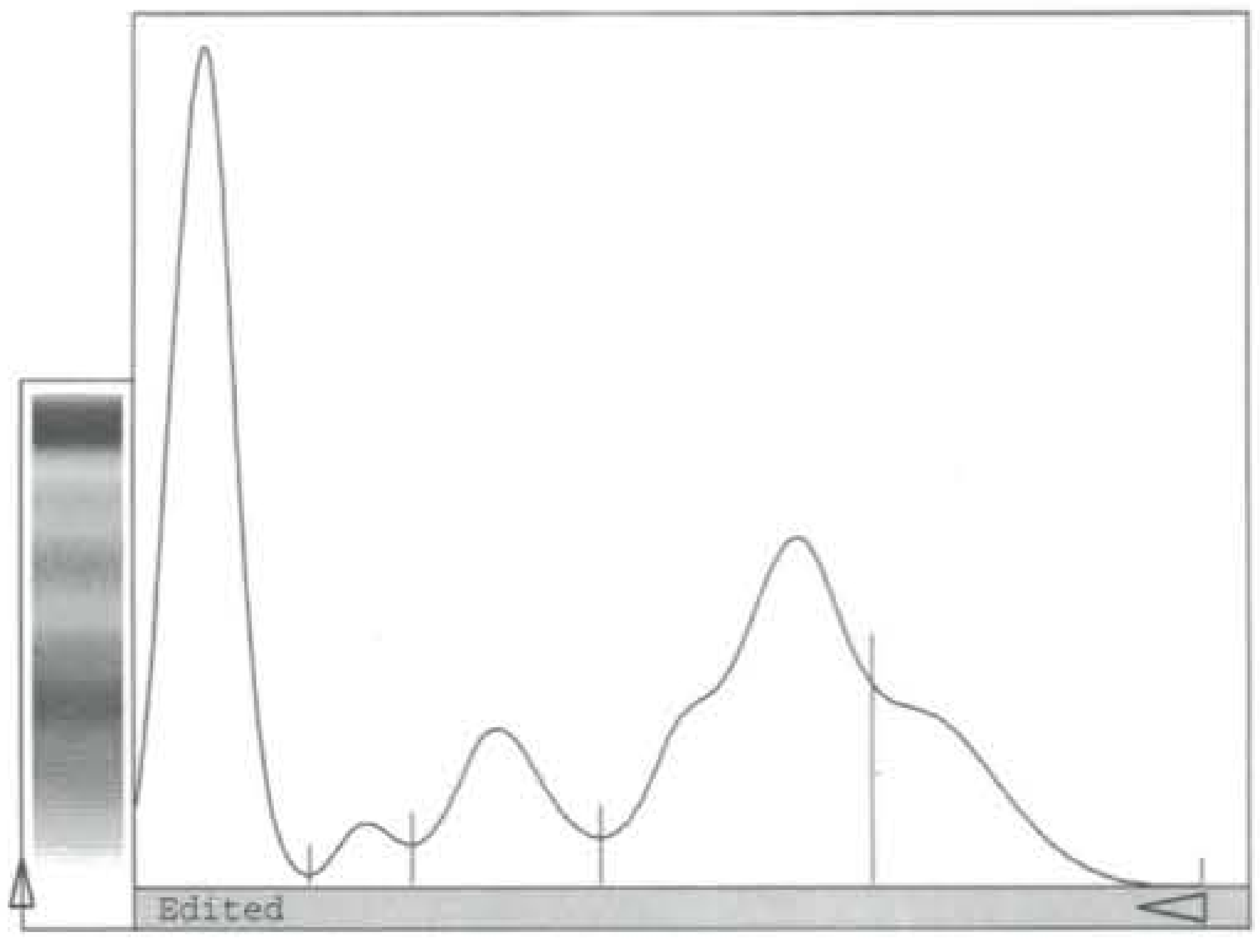
Fracciones		%	% Normal	(g/dL)
Albúmina	↓	32.6	53.0-65.0	2.44
Alfa 1		3.6	2.0-5.0	0.27
Alfa 2	↑	16.9	8.0-14.0	1.26
Beta		14.0	10.0-15.0	1.05
Gamma	↑	32.9	11.0-21.0	2.46
Tot. prot.	(g/dL)		(6.0-8.0	7.48

A/G Ratio 0.48 Fecha del test 09/08/2014

Figura 22-7. Repertorio clonal
Electroforesis de proteínas séricas de paciente con lupus eritematoso, síndrome nefrótico, linfopenia grave y trombocitosis.
Fuente: Cortesía Q. F. B. Silvia Cano Altamirano, Laboratorio de Inmunología. CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

booksmedicos.org

Electroforesis de seroproteínas



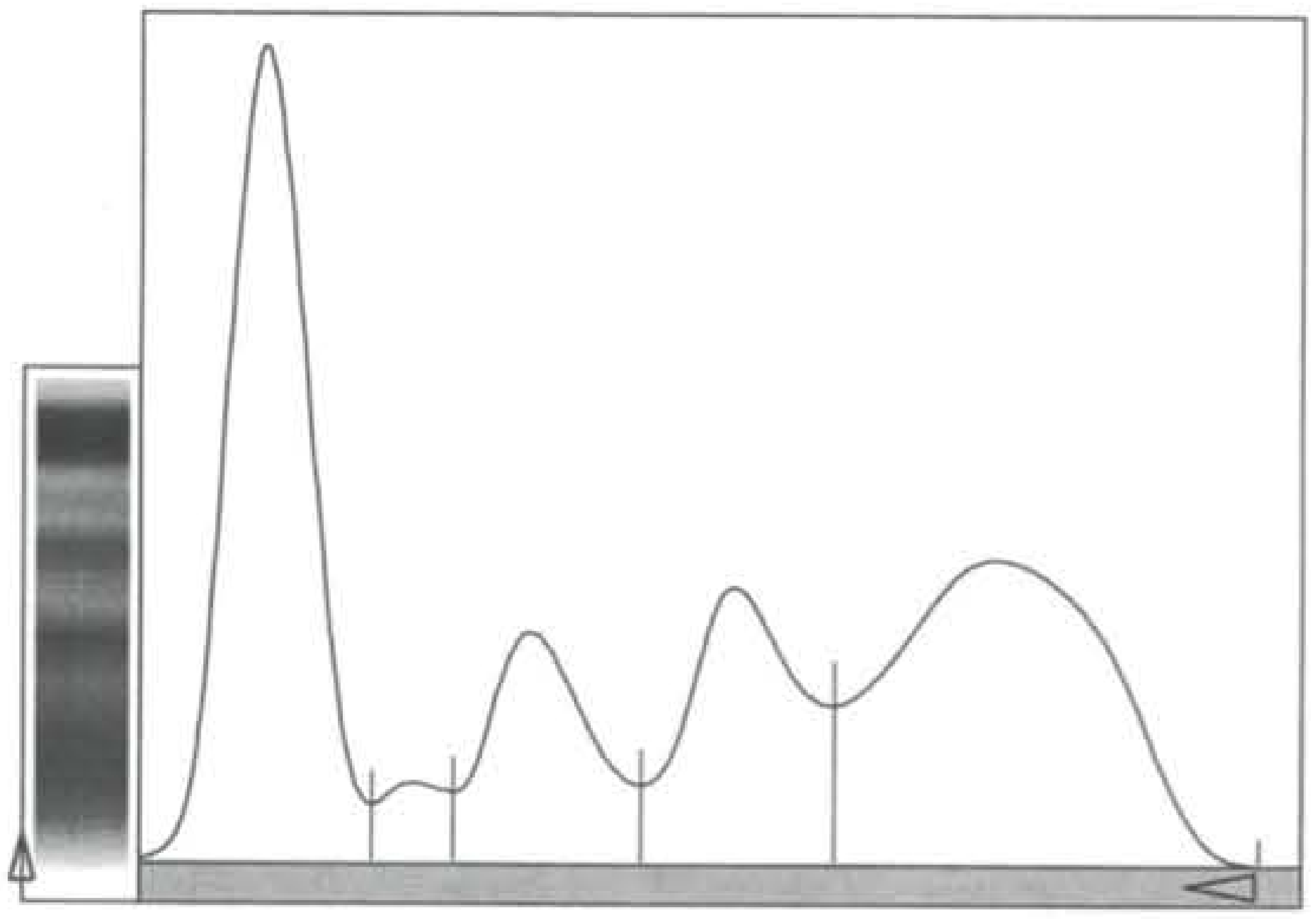
Fracciones		%	% Normal	(g/dL)
Albúmina	↓	37.5	53.0-65.0	2.58
Alfa 1		2.7	2.0-5.0	0.19
Alfa 2		10.8	8.0-14.0	0.74
Beta	↑	34.1	10.0-15.0	2.35
Gamma		14.9	11.0-21.0	1.03
Tot. prot.	(g/dL)		(6.0-8.0	6.89

A/G Ratio 0.60 Fecha del test 15/07/2014

IgG 1740.0mg/dL
IgA 382.0 mg/dL
IgM 1390 mg/dL
Anticuerpos:
AAN patrón moteado grueso +++
Anti-SSA 108 U
Anti-SSB 17.8 U

Figura 22-8. Repertorio clonal
Electroforesis de proteínas sérica de paciente con síndrome de Sjögren.
Fuente: Cortesía Q. F. B. Silvia Cano Altamirano, Laboratorio de Inmunología. CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

Electroforesis de seroproteínas



Fracciones		%	% Normal	(g/dL)
Albúmina	↓	34.0	53.0-65.0	2.77
Alfa 1		2.6	2.0-5.0	0.21
Alfa 2		12.3	8.0-14.0	1.00
Beta	↑	16.1	10.0-15.0	1.31
Gamma	↑	35.0	11.0-21.0	2.85
Tot. prot.	(g/dL)		(6.0-8.0	↑ 8.14

A/G Ratio 0.52 Fecha del test 20/05/2014

IgG 2170.0 mg/dL
IgA 587.0 mg/dL
IgM 935.0
Anticuerpos:
AAN patrón nuclear, mitocondrial +++
Anti-mitocondriales 134 U
Anti-músculo liso 52.9 U

Figura 22-9. Repertorio clonal
Electroforesis de proteínas séricas, paciente con síndrome de Sjögren y hepatitis autoinmune.
Fuente: Cortesía Q. F. B. Silvia Cano Altamirano, Laboratorio de Inmunología. CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

Electroforesis de proteínas séricas

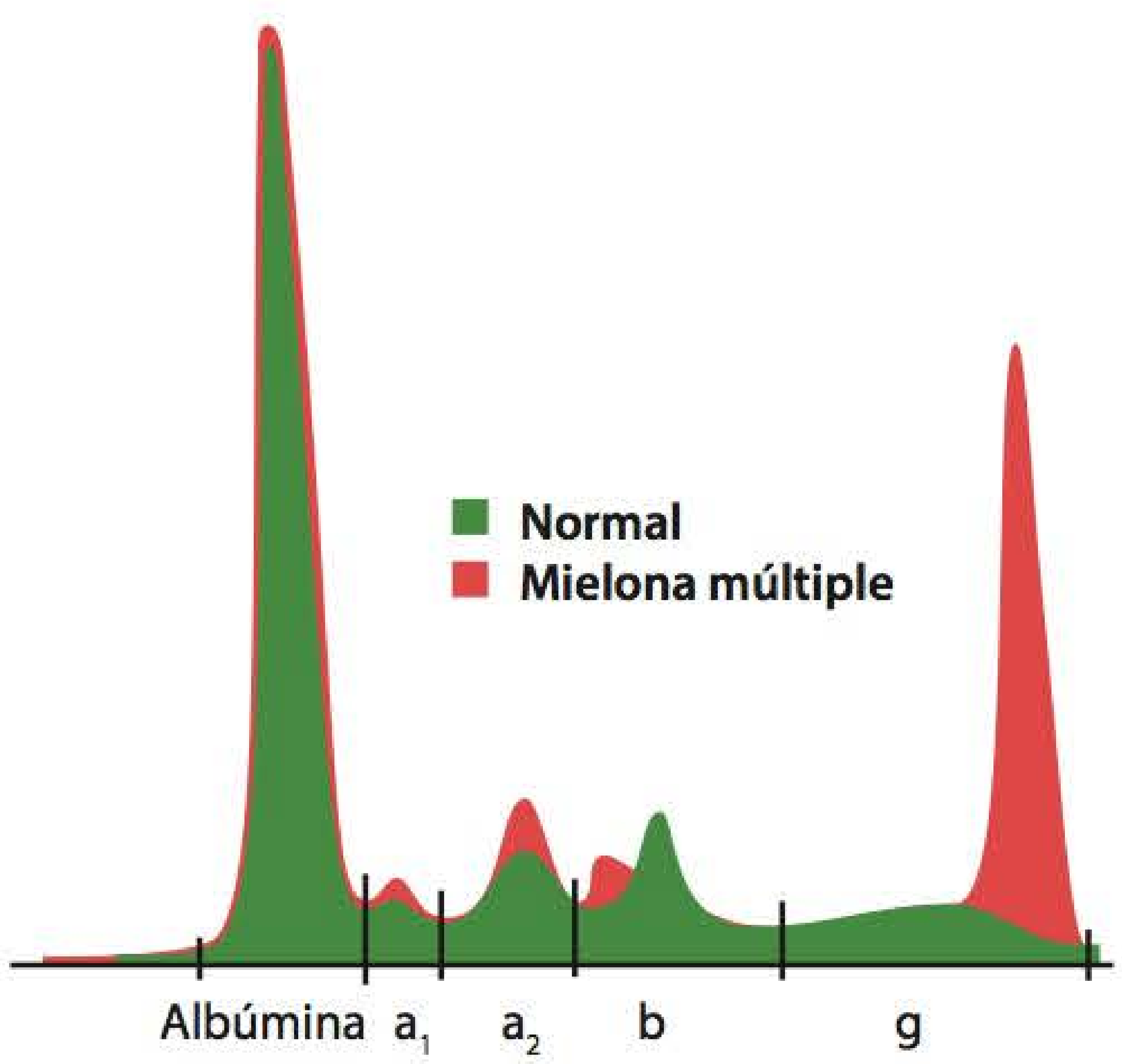


Figura 22-10. Repertorio clonal
Electroforesis de proteínas séricas de paciente con mieloma múltiple que exhibe picos en las fracciones α, β y/o γ.
Fuente: Sadovsky, Richard Multiple Myeloma: Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 1999;59(7):1885. Reproducido con permiso.

MECANISMOS DE DAÑO INMUNOLÓGICO EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Los mecanismos de daño inmunológico en las EA son producto de las reacciones de hipersensibilidad tipos II, III y IV, descritas por Coombs y Gell. Hoy en día, las reacciones de hipersensibilidad asociadas con EA se clasifican en criterios basados en la clasificación original (véanse los capítulos 18, 19 y 20, Hipersensibilidad tipos I, II, III, IV), de acuerdo con los mecanismos inmunofisiopatológicos relacionados (véase la Tabla 22-1).

booksmedicos.org

Tabla 22-1. Mecanismos de daño inmunológico en enfermedades autoinmunitarias

Hipersensibilidad	Elementos de la respuesta inmunológica que participan	Ejemplos de enfermedad
Tipo II a	Reacciones citotóxicas mediadas por IgG, IgM y complemento	Citopenias inmunológicas Síndrome de Goopasture
Tipo II b	Anticuerpos que estimulan o bloquean funciones celulares	Enfermedad de Graves Miastenia grave
Tipo III	Reacciones mediadas por complejos inmunes que fijan complemento	Enfermedad de suero Vasculitis (púrpura de Henoch)
Tipo IV a	Reacciones mediadas por linfocitos Th1 con activación de macrófagos	Diabetes tipo 1 Dermatitis de contacto con (IV c)
Tipo IV b	Reacciones mediadas por linfocitos Th2 con inflamación eosinofílica	Esofagitis eosinofílica Asma persistente
Tipo IV c	Reacciones mediadas por linfocitos T citotóxicas (incluyen perforina y granzima)	Epidermólisis necrótica tóxica
Tipo IV d	Inflamación neutrofílica mediada por linfocitos T	Enfermedad de Behçet Pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP)

Características clínicas de las enfermedades autoinmunitarias órgano específicas y sistémicas

Como ya se mencionó, las enfermedades autoinmunitarias son un grupo de enfermedades heterogéneas, genéticamente complejas, en donde el sistema inmunológico tiene como blanco una diversidad de autoantígenos ubicados en múltiples regiones anatómicas y que presentan mecanismos de ruptura de la tolerancia central y la tolerancia periférica. Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan clínicamente por la exportación de linfocitos autorreactivos que producirán AuAb órgano específicos, no regulados, con daño tisular según el mecanismo de hipersensibilidad que generen (fijación de complemento, formación de complejos inmunes, quimiotaxis de células inmunológicas).

Las EA pueden afectar cualquier órgano o tejido del organismo. Con fines de clasificación, las EA se dividen en órgano específicas y no órgano específicas o sistémicas.

Las EA órgano específicas se caracterizan por la localización del daño autoinmunitario. En la práctica clínica una EA órgano específica suele presentar afectación simultánea de varios órganos. Un ejemplo son aquellas que afectan las glándulas de secreción interna (enfermedad de Graves, insulinitis, etc.). La explicación inmunológica de las enfermedades órgano específicas radica en la generación de AuAb dirigidos contra antígenos expresados en ciertos órganos o tejidos. Por el contrario, entre más generalizado sea el daño al órgano, la enfermedad puede clasificarse como sistémica. Desde el punto de vista inmunológico las enfermedades sistémicas se caracterizan por tener AuAb dirigidos contra componentes intracelulares (p. ej., Ag nucleares o Ag citoplasmáticos) como en LES y AR, o estar asociadas con vasculitis (como las enfermedades de Wegener y de Churg-Straus, que se mencionan más adelante).

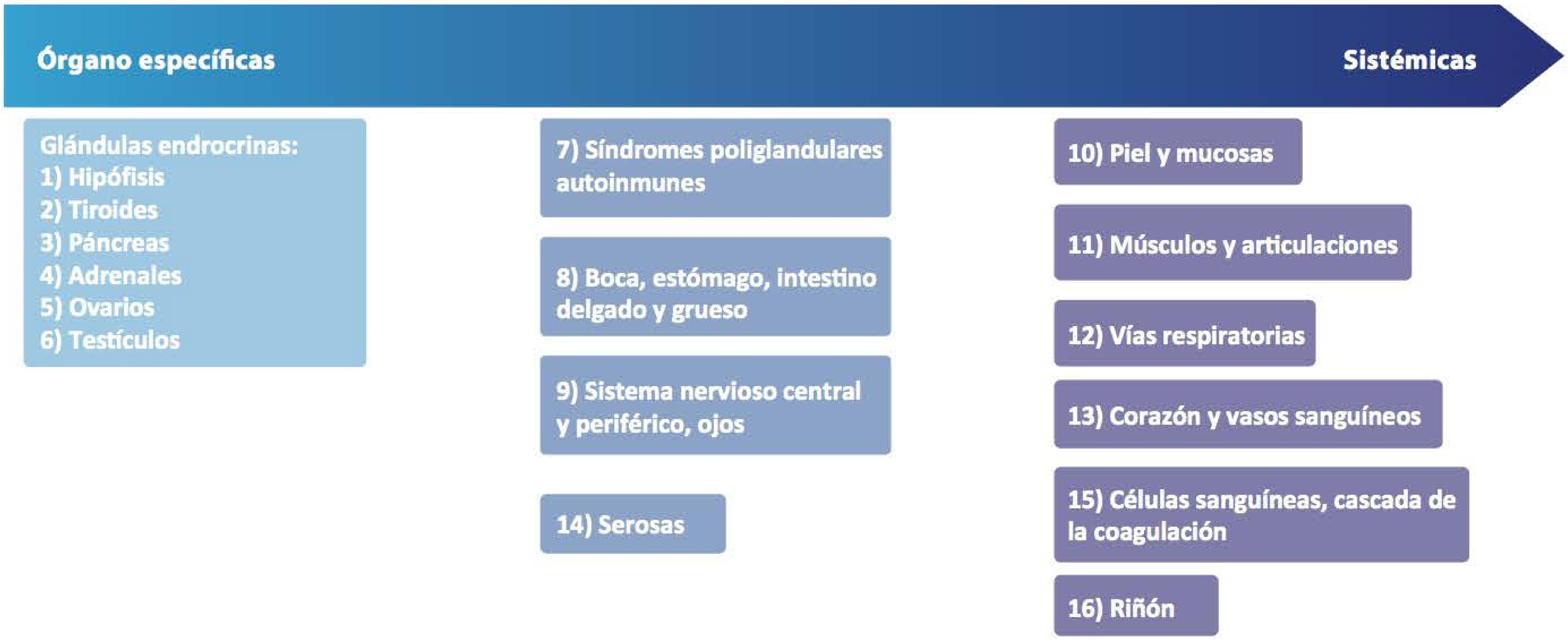
Enfermedades autoinmunitarias y manifestaciones clínicas relevantes

A continuación se explicará brevemente el espectro clínico de algunas enfermedades autoinmunitarias, según el órgano o sistema dañado, de acuerdo con el orden expuesto en el Esquema 22-1.

Hipófisis

Hipofisitis autoinmune. Puede asociarse a panhipopituitarismo.

booksmedicos.org



Esquema 22-1. Espectro clínico de las enfermedades autoinmunitarias

Tiroides

Enfermedad tiroidea autoinmune que comprende tiroiditis autoinmune, o de Hashimoto, y enfermedad de Graves. La descripción de ambas se encuentra en el Recuadro 22-1.

Glándulas adrenales

El daño autoinmunitario es detectable en 83% de pacientes con enfermedad de Addison o insuficiencia suprarrenal primaria. Al inicio de la enfermedad se pueden encontrar AuAb contra la corteza adrenal y/o esteroide 21-hidroxilasa en 100% de los pacientes.

Páncreas

Con insulitis por linfocitos T y destrucción de células β de los islotes, en diabetes tipo I o insulinodependiente y producción de AuAb contra insulina y glutamato descarboxilasa 65 (GAD 65).

Ovarios

Ooforitis autoimmunitaria, causa de insuficiencia ovárica en mujeres jóvenes. Los ovarios son macroscópicamente quísticos con infiltrados linfocitarios en las células esteroidogénicas de la teca. Se encuentran niveles bajos de estradiol y un incremento compensatorio de FSH. Por lo regular esta entidad se asocia con insuficiencia adrenal.

Testículos

Orquitis autoinmunitaria, con producción de anticuerpos antiesperma y esterilidad masculina. En porcentajes de 2 a 31% se asocia con enfermedades reumáticas.

Síndromes poliglandulares autoinmunes

Los síndromes poliglandulares autoinmunes (APS) se caracterizan por la producción de AuAb dirigidos fundamentalmente a las glándulas endocrinas y a otros componentes del organismo que se describen en distintas entidades, como se expone en seguida.

Los APS tipo I o APECED (del inglés *Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Distrophy,* o poliendocrinopatía-candidiosis-distrofia epidérmica autoinmunitaria) se expresan en una enfermedad autosómica recesiva con mutaciones en el gen *AIRE*, con defecto en la producción de linfocitos Treg FOXP3^{+}. Esta enfermedad prevalente en algunas poblaciones, sobre todo finlandesas (uno por cada 25 000), inicia durante la infancia y adolescencia con candidiasis mucocutánea crónica y más tarde se pueden presentar todas las endocrinopatías autoinmunitarias; predominan hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenal (Addison), insuficiencia ovárica prematura, diabetes tipo 1, falla hipofisiaria y enfermedad tiroidea autoinmune. Es un poco menos frecuente la insuficiencia testicular, y las alteraciones en piel, dientes y uñas.

booksmedicos.org

Los APS tipo II fueron descritos originalmente como insuficiencia adrenal y tiroidea coexistentes. También pueden asociarse con diabetes tipo 1.

Los APS tipo III se caracterizan por enfermedad tiroidea autoinmunitaria, diabetes tipo I, vitíligo y, a veces, insuficiencia adrenal. Pueden presentarse en asociación con otras enfermedades autoinmunitarias; hay un caso reportado con sarcoidosis y enfermedad celiaca.

Los APS tipo I se caracterizan por mantener problemas adrenales y tiroideos, en ocasiones asociados con hipoparatiroidismo y diabetes tipo I. Pueden presentarse otros AuAb, como antitransglutaminasa y anticélulas parietales.

Aparato digestivo

Puede afectar la boca con úlceras orales en la enfermedad inflamatoria intestinal y en la enfermedad de Behçet. También es posible que haya afectación de la producción de saliva por inflamación e hipertrofia parotídea en el síndrome de Sjögren; en este síndrome la afectación puede incluir todas las secreciones exocrinas.

En el estómago se puede presentar gastritis atrófica autoinmunitaria y anemia perniciosa. En estas enfermedades hay presencia de AuAb anticélulas parietales y antifactor intrínseco; en ambos casos se asocian con aumento de infección por *Helicobacter pylori*.

Las enfermedades inflamatorias intestinales se presentan con cuadros disentéricos de repetición, en ocasiones hemorrágicos, vómito, constipación y pérdida de peso, y síntomas variables de acuerdo con el segmento intestinal afectado.

En la enfermedad celiaca, la sensibilidad al gluten origina AuAb contra sus proteínas y contra la transglutaminasa tisular. Se ha sugerido una participación de las alteraciones en la permeabilidad intestinal que favorece la presentación de enfermedad celiaca. En la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) existe inflamación persistente que lleva a complicaciones como

Recuadro 22-1. Enfermedad tiroidea autoinmunitaria

La tiroiditis autoinmunitaria o tiroiditis de Hashimoto es la más común de las enfermedades autoinmunitarias (EA), con incidencia de uno por cada 10 000 y predominio en mujeres de edad mediana de 9:1. La prevalencia en Europa y Estados Unidos es de 1 a 2%. Su etiología es desconocida, se sabe que existe predisposición genética y se ha descrito la asociación con algunas infecciones virales, como las producidas por adenovirus en pacientes con enfermedad tiroidea.

Hay dos variantes genéticas descritas en el bocio. La variante atrófica, que se asocia con el haplotipo HLA-DR3, y la hipertrófica, que se asocia con el haplotipo HLA-DR5 (bocio asimétrico). Este padecimiento puede iniciar de diversas maneras, con hipertiroidismo, eutiroidismo o hipotiroidismo subclínico. Existen factores asociados, entre otros ingesta de yodo, deficiencia de selenio, tabaquismo, enfermedades infecciosas y algunas drogas. La tiroiditis de Hashimoto se asocia con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enfermedad celiaca y es un componente del síndrome poliglandular autoinmunitario.

Los autoantígenos principales son tiroglobulina (Tg), una molécula de alto peso molecular (alrededor de 660 kDA) que constituye la forma de almacenaje de hormonas tiroideas dentro del folículo tiroideo. La tiroperoxidasa, TPO, es la enzima localizada en el borde apical de la célula tiroidea que es responsable de la yodinación de Tg y la producción de hormonas tiroideas. De menor impacto en la práctica clínica, el cotransportador de yodo-sodio y la pendrina.

La tiroiditis se inicia por infiltración linfocitaria masiva en la glándula en los centros germinales, quizá después de un proceso inflamatorio agudo (infección viral, radiación ionizante), con reconocimiento de los autoantígenos por los linfocitos T. Bajo estas condiciones, los tirocitos expresan moléculas MHC II y HLA-DR, y se producen autoanticuerpos (AuAb) específicos contra los componentes de la glándula. Los cambios en el microambiente tiroideo inducidos por citocinas pueden inducir apoptosis de tirocitos; también pueden presentarse defectos en los linfocitos Treg $CD4^{+}CD25^{+}$ y generación de complejos inmunes. Aunque al inicio del ataque inmunológico puede haber áreas de células foliculares intactas, es posible que después se presenten fibrosis y atrofia.

El diagnóstico clínico de tiroiditis autoinmunitaria depende de anormalidades físicas y bioquímicas, así como de la demostración serológica de los AuAb a dos antígenos tiroideos mayores, anti-Tg y anti-TPO, que incrementan el daño tisular hasta destruir la glándula. El hipotiroidismo primario es la manifestación más común de tiroiditis autoinmunitaria, pero la presencia de AuAb antitiroideos puede preceder varios años a su presentación. En hipotiroidismo está estrictamente indi-

(*continúa*)

booksmedicos.org

Recuadro 22-1. Enfermedad tiroidea autoinmunitaria (continuación)

cada la sustitución hormonal tiroidea. A pesar de que se ha documentado en forma extensa el daño tisular extratiroideo que condicionan los AuAb antitiroideos, no existen criterios para intentar controlar su producción y el daño tisular.

En una de las condiciones clínicas más frecuentes, la urticaria crónica asociada con autoinmunidad tiroidea, las guías establecidas soslayan la importancia de los AuAb antitiroideos y no les dan valor de recomendación en el seguimiento del tratamiento. La eficacia de éstos sólo se valora, clínicamente; desde el punto de vista clinicoinmunológico debe darse sustitución hormonal tiroidea en presencia de eutiroidismo, porque se induce el reposo funcional de una glándula inflamada, y con ello se evita una mayor liberación antigénica (Figura 22-1-1).

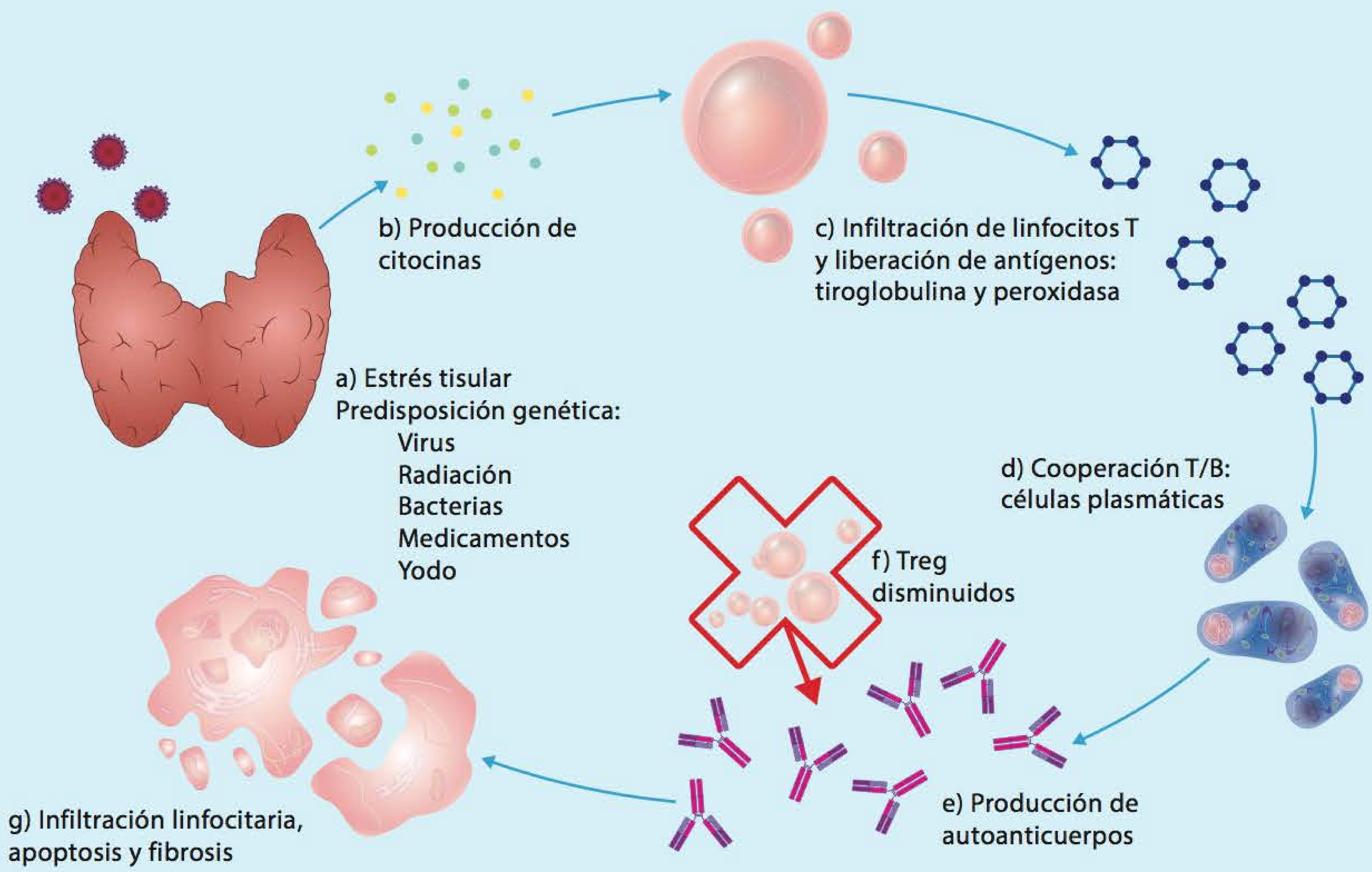


Figura 22-1-1. Fisiopatología inmunológica de la tiroiditis de Hashimoto
a) Daño inflamatorio en tiroides de etiología multifactorial, modificación y/o exposición antigénica; b) reacción inflamatoria con producción de citocinas; c) infiltración linfoplasmocitaria; d) cooperación T-B para formar células plasmáticas; e) autoanticuerpos contra los autoantígenos liberados (tiroglobulina, peroxidasa tiroidea); f) linfocitos T reguladores disminuidos o funcionalmente deficientes, con aumento sostenido de la producción de autoanticuerpos, que condicionan mayor infiltración linfocitaria, inflamación persistente de la glándula que lleva inicialmente a producir más autoantígenos hasta su destrucción y pérdida funcional.

Enfermedad de Graves o hipertiroidismo autoinmunitario

Es una función aumentada de la glándula tiroides por AuAb contra el receptor de tirotropina (TSHR). La función biológica del TSHR es regular la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas por las células foliculares. El TSHR comparte la estructura de la familia de receptores en serpentina (esto es, siete segmentos abarcando la membrana, tres asas extracelulares, tres asas intracelulares, un ectodominio aminoterminal y un carboxi terminal intracelular). La especificidad del receptor de unión a hormonas está determinada por el ectodominio (o subunidad α). Su señalización es a tra-

booksmedicos.org

vés del acoplamiento con proteínas G, en la porción serpentina. En la glándula tiroides, la unión del TSH con su receptor activa sobre todo adenilato ciclasa, lo que resulta en un aumento en la concentración de AMPc, y se regula la transcripción de genes involucrados en la síntesis de la hormona tiroidea.

La causa más común de hipertiroidismo es la producción de AuAb contra el TSHR, que se unen al receptor e imitan la acción de TSH. Los anticuerpos que se producen se denominan TSAb (del inglés *Thyroid Stimulating Antibodies*) y activan directamente la tiroides. La TSH comparte antígenos con los músculos oculares, los fibroblastos y un grupo muscular en piernas, con proteínas de la membrana como G2s (55 kDa), flavoproteína o Fp (64-67 kDa), calsecuestrina (63 kDa) y colágena tipo XIII. Debido a esto, además de datos clínicos de hiperfunción tiroidea, en la enfermedad de Graves se presentan bocio difuso, exoftalmos y edema pretibial. En general, los TSAb causan hipertiroidismo e hipertrofia muscular sin infiltración linfocitaria. Las complicaciones más intensas de la enfermedad de Graves son el exoftalmos con neuropatía óptica y la tormenta tiroidea.

En el tratamiento de la enfermedad de Graves deben utilizarse medicamentos que bloquean la función tiroidea (tionamidas); sustitución temprana con hormona tiroidea con el fin de conseguir reposo glandular, evitar mayor exposición antigénica y datos de hipotiroidismo. Se debe incluir en el tratamiento inmunosupresión con dosis ajustada a cada paciente de acuerdo con las pruebas funcionales tiroideas, la determinación de anti-TSHR y la respuesta clínica. El yodo radiactivo sólo se debiera administrar si la actividad autoinmune está controlada o es negativa, porque causa mayor exposición antigénica y aumento en la producción de autoanticuerpos que pueden exacerbar gravemente el exoftalmos (Figura 22-1-2).

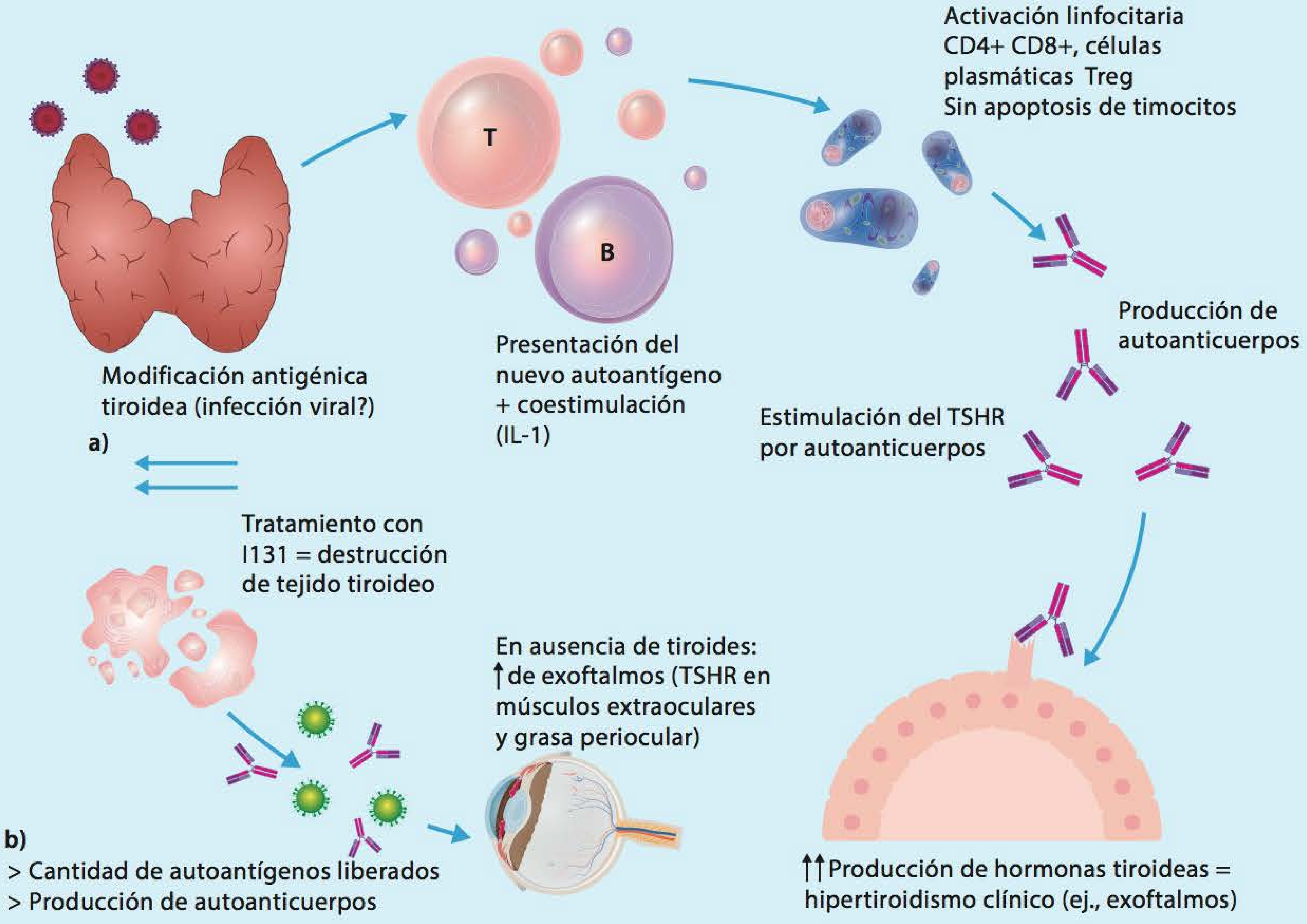


Figura 22-1-2. Fisiopatología autoinmune de la enfermedad de Graves
a) Modificación antigénica e inducción de autoanticuerpos que estimulan la producción de hormona tiroidea, lo que ocasiona hipertiroidismo; b) exacerbación de exoftalmos mediante la destrucción de tejido tiroideo y la presencia de receptores para TSH en los músculos extraoculares y la grasa parda.

booksmedicos.org

estenosis y perforaciones del intestino, las cuales pueden requerir procedimientos quirúrgicos. Existen infiltrados linfocitarios en las paredes intestinales, pero se ha sugerido que estas enfermedades inflamatorias intestinales pudieran ser síndromes autoinflamatorios, debido a que no se han detectado AuAb específicos. Hay elevación continua de citocinas proinflamatorias y el microambiente inflamatorio está genéticamente regulado con repercusión fundamental en la inmunidad innata. En particular en la enfermedad de Crohn se han reportado mutaciones en CARD15.

También se presentan enfermedades con infiltración eosinofílica. El reclutamiento de eosinófilos es secundario a la persistencia de un microambiente inflamatorio no regulado (por lo regular alérgico, con elevación de IL4-IL5 e IL-13), que condiciona la quimiotaxis e infiltración celular. Además de inflamación con disfunción, estas enfermedades condicionan secuelas de estenosis y perforaciones, que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Entre éstas se encuentran la esofagitis, causa de reflujo gastroesofágico de muy difícil control; la gastroenteritis eosinofílica con diarrea, dolor abdominal, cuadros disentéricos y perforaciones, y la colitis eosinofílica con dolor abdominal, diarrea que puede ser sanguinolenta, malabsorción con pérdida de proteínas, deformidades y perforaciones del colon.

Sistema nervioso (central y periférico) y afectaciones oculares

Se ha descrito una gran diversidad de enfermedades que afectan el sistema nervioso; una de las más relevantes es la esclerosis múltiple (EM). La EM es una enfermedad recurrente-remitente, que en su fase inicial se comporta como una enfermedad autoinmunitaria desmielinizante y más tarde presenta degeneración axonal. El daño a la sustancia blanca expresa numerosos datos clínicos; por ejemplo, la neuropatía oftálmica desmielinizante (síndrome de Devic) es una variante localizada de la enfermedad.

En el caso del lupus neuropsiquiátrico hay diversas manifestaciones clínicas, como cefalea, psicosis, trombosis y, en casos graves, coma.

Las uveítis se presentan en un espectro clínico muy amplio. Existen uveítis anteriores, intermedias (inflamación del cuerpo ciliar o *pars planitis*), posteriores y panuveítis. En todos los casos ocasionan daño en la función visual y condicionan la pérdida de la misma. Asimismo, pueden asociarse con enfermedades reumáticas, entre éstas la enfermedad de Behçet. En el síndrome de Sjögren, la uveítis se asocia con xeroftalmia con queratoconjuntivitis sicca por daño inflamatorio en las glándulas lagrimales.

En la miastenia gravis se presenta debilidad muscular generalizada más evidente al movimiento repetido. Inmunológicamente existen AuAb antirreceptores de acetilcolina que bloquean la acción de este mediador en la unión neuromuscular. Una crisis miasténica puede llevar a insuficiencia respiratoria con necesidades de ventilación asistida por afectación de los músculos respiratorios.

Dentro de las neuropatías periféricas, la polirradiculoneuropatía periférica subaguda o síndrome de Guillain-Barré se presenta como parálisis flácida ascendente de evolución variable; puede haber producción de AuAb antigangliósidos GM1 por un estímulo infeccioso (por lo regular *Campylobacter jejuni*) y a veces por posvacunación. En la infección por citomegalovirus se pueden producir AuAb antigangliósidos GM2; esta reacción es inducida por mimetismo molecular y causa daño por inflamación en los nervios periféricos.

Piel y mucosas

El pénfigo produce ampollas fláccidas sobre la piel y las mucosas por AuAb antidesmogleínas (DMG o glicoproteínas de unión intracelular) y fijación del complemento. En el pénfigo vulgar hay AuAb anti-DMG 1 y 3, y puede haber compromiso en las mucosas. En el pénfigo foliáceo, el compromiso es en la piel, sin compromiso de mucosas, y se asocia con anti-DMG 1.

Músculos y articulaciones

El daño se genera por inflamación inicial, cicatrización posterior y pérdida de la movilidad. En este grupo se encuentran las miopatías inflamatorias, que incluyen: a) dermatopolimiositis, con afección de la piel; b) polimiositis; c) miositis esporádica con cuerpos de inclusión, y d) miositis necrotizante autoinmunitaria. Los autoantígenos son sintetasas aminoacil-tRNA, decilacetilasas del complejo de proteína Mi-2-helicasa/histona que se traducen en aumento de la expresión de Jo-1 y Mi-2, que son el Ag reconocido directamente por los AuAb.

En el caso de la artritis reumatoide hay daño articular en las extremidades por AuAb (factores reumatoides y anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados) con degradación de cartílagos y erosión ósea, nódulos (subcutáneos, en escleróticas y pulmones), y en algunos casos puede asociarse con vasculitis. Estas manifestaciones clínicas condicionan la incapacidad gradual y muerte temprana.

booksmedicos.org

Vías respiratorias

Presentan daño mediado tanto por AuAb como por células infiltrantes. Clínicamente hay disnea, tos, sibilancias, cianosis y desaturación de oxígeno. Puede presentarse vasculitis con afectación sinopulmonar y granulomas en la granulomatosis de Wegener. Es posible encontrar infiltración eosinofílica pulmonar en la enfermedad de Churg-Strauss, lo mismo que hemorragias alveolares en el síndrome de Goodpasture, por AuAb anticolágena tipo IV de la membrana basal pulmonar. En todas estas vasculitis puede haber anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) en sus diferentes patrones (citoplásmico y periférico). En el síndrome antifosfolípidos y el lupus eritematoso también puede haber hemorragia pulmonar por acumulación catastrófica de AuAb que fijan complemento.

Corazón y vasos sanguíneos

En la miocarditis autoinmunitaria se produce cardiomiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca. Por otra parte, las vasculitis se definen según el calibre del vaso que afectan.

a) Vasculitis de grandes vasos, como la arteritis de células gigantes (cefalea, hipersensibilidad en el cuero cabelludo o disminución del pulso temporal) y arteritis de Takayasu (afecta la aorta y sus ramificaciones, con pérdida de pulsos, presión arterial en las cuatro extremidades con claudicación intermitente, lipotimia, cefalea y compromiso de las arterias abdominales, incluidas las renales).
b) Vasculitis de medianos vasos. Incluye poliarteritis nodosa (hipertensión y formación de aneurismas, con daño renal) y enfermedad de Kawasaki (vasculitis sistémica aguda febril, con fiebre de al menos cinco días, cambios conjuntivales y de la mucosa oral. También linfadenopatía cervical, erupción cutánea y eritema/induración palmoplantar, con complicaciones cardiacas con lesiones de arterias coronarias, incluido infarto de miocardio, fístulas, dilataciones y aneurismas en las arterias coronarias).
c) Vasculitis de pequeños vasos asociadas a ANCA. Incluye poliarteritis microscópica (glomerulonefritis y capilaritis pulmonar, hemorragias ungueales en astilla, nódulos tipo pioderma). También granulomatosis con poliangeítis (Wegener; granulomas pulmonares, renales y en vasos), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss, caracterizada por eosinofilia periférica y extravascular, datos de asma de difícil control, infiltrados pulmonares no fijos, vasculitis y polineuritis).

La vasculitis de pequeños vasos con formación de complejos inmunitarios incluye la vasculitis crioglobulinémica, que se asocia con la producción de anticuerpos IgG e IgM en el mayor número de casos por infección. Hay varios tipos de vasculitis crioglobulinémicas: el tipo I se asocia con la presencia de IgM monoclonal (a veces IgG, IgA) en enfermedades linfoproliferativas (discrasias de células plasmáticas, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Wäldestrom); el tipo II se presenta como resultado de la combinación de anticuerpos monoclonales (por lo regular de clase IgM, y policlonales, usualmente de clase IgG), asociada con infección por virus de hepatitis C (HCV), y el tipo III se asocia con Ab policlonales (infección HCV, VEB, EA, enfermedades linfoproliferativas, enfermedad hepática crónica, glomerulonefritis proliferativa). La mayoría de los pacientes presenta tipos mixtos II y III; las manifestaciones clínicas más relevantes son púrpura, artralgias, debilidad, polineuropatía, fenómeno de Raynaud, síndrome de Sjögren secundario, compromiso del sistema nervioso central, alteraciones gastrointestinales y renales. Pueden encontrarse anticuerpos anti-HCV con RNAm para HCV, hipocomplementemia, factor reumatoide elevado. Asimismo, se pueden encontrar los siguientes AuAb positivos: ANA, antimúsculo liso, anticuerpos antifosfolípido y ANCA.

La vasculitis por IgA, púrpura de Henoch, se caracteriza por púrpura palpable, artralgias, dolor abdominal, disfunción renal y dolor abdominal.

La vasculitis hipocomplementémica, vasculitis anti-C1q, presenta urticaria crónica grave persistente, con vasculitis y glóbulos purpúricos a la observación de piel; microscópicamente es leucocitoclástica.

La vasculitis de pequeños vasos por AuAb antimembrana basal y fijación de complemento, síndrome de Goodpasture, con afectación pulmonar y/o renal.

Serosas

Las enfermedades que afectan a las serosas pueden dañar la pleura, el pericardio y el peritoneo por AuAb y complejos inmunes, lo que condiciona la inflamación localizada (pleuritis, pericarditis, peritonitis) y derrames. El LES se asocia a menudo con serositis. Algunas endocrinopatías autoinmunitarias pueden cursar con serositis.

booksmedicos.org

Células sanguíneas y factores de coagulación

Pueden existir AuAb contra todos los elementos formes de la sangre y causar su destrucción. La disminución de leucocitos (leucopenia) puede afectar los polimorfonucleares (neutropenia) y mononucleares (linfopenia), con aumento en el número de las infecciones. Los AuAb tipo IgG o IgM que se unen a eritrocitos causan su destrucción y anemias hemolíticas autoinmunitarias. La destrucción autoinmunitaria de las plaquetas condiciona trombocitopenias, con riesgo de hemorragias cerebrales o retinianas. Los anticuerpos antifosfolípidos o anticardiolipina se unen a blancos fosfolípidos unidos a proteínas procoagulantes y anticoagulantes (anticuerpos antiβ_2 glicloproteína 1, β_2-GP1, protrombina y proteína C), lo que inhibe su función en la cascada de coagulación al condicionar *livedo reticularis* y trombosis (con afectación neurológica, renal y cardiaca). Esto genera un síndrome semejante a esclerosis múltiple, corea, convulsiones, mielitis transversa, Guillain-Barré, demencia multiinfarto, isquemia cerebral transitoria, amaurosis fugaz y abortos recurrentes.

Riñón

Es afectado principalmente por diversas vasculitis. La enfermedad característica es el lupus eritematoso sistémico (véase esquema 22-1). El daño renal en poliarteritis nodosa no se asocia con glomerulonefritis, sino con necrosis fibrinoide de las arterias arqueadas y, en ocasiones, de las interlobulares, daño isquémico con atrofia tubular y fibrosis periglomerular.

La poliangeítis microscópica, la enfermedad de Takayasu, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Goodpasture y las vasculitis crioglobulinémicas pueden cursar con daño renal variable. Se caracterizan por lesiones detectables microscópicamente en orina, síndrome nefrótico o nefrítico, hipertensión arterial e insuficiencia renal.

Terapéuticas empleadas en las enfermedades autoinmunitarias

El objetivo fundamental del tratamiento en las EA debe dirigirse a restablecer la tolerancia inmunológica a los autoantígenos para limitar el daño inflamatorio, lo cual se ha logrado inducir en animales de laboratorio. Desafortunadamente, los blancos terapéuticos diseñados en la actualidad sólo toman en cuenta el repertorio autorreactivo y no existe un estudio clínico que considere la combinación de la inmunosupresión dirigida a autorreactividad con la estimulación de células reguladoras.

Muchos de los inmunosupresores utilizados en el tratamiento de la enfermedad autoinmunitaria inhiben todo el repertorio T (inhibidores de calcineurina, blanco en mTOR, anticuerpos monoclonales). Al carecer de especificidad contra el repertorio autorreactivo, esta inhibición afecta también el segmento T regulador y, por lo tanto, la expresión clínica de las EA; cada vez se requieren dosis mayores o tiempos más prolongados de administración de medicamentos, lo que repercute en el incremento de los efectos secundarios y adversos.

Antes de iniciar el tratamiento se debe poner en contexto el estado del paciente y considerar las siguientes variables, que son fundamentales para el éxito:

a) Control metabólico de diabetes, dislipidemia, obesidad y sobrepeso.
b) Sustitución y control hormonal tiroideo y ginecológico si se requiere, hiperprolactinemia.
c) Aporte nutricional adecuado.
d) Un programa de actividad física apropiado.
e) No se debe iniciar un tratamiento sin una evaluación clínica e inmunológica integral.
f) Si existe un marcador de la actividad inflamatoria autoinmunitaria, debe tomarse como parámetro de inicio para el control junto con el cuadro clínico.

En la mayoría de los casos no es posible tratar las EA con monoterapia; dada su etiología multifactorial, todos los tratamientos existentes hasta el momento se han dirigido al control de la producción de AuAb, linfocitos autorreactivos y la reacción inflamatoria que estas enfermedades producen. Se puede disminuir la reacción inflamatoria de manera temporal pero, a largo plazo, hay un deterioro en la respuesta inmunológica, pues con el tratamiento sólo se bloquea uno de sus componentes. Si coexiste la situación de inmunodeficiencia, este bloqueo la exacerba sin conducir a la regulación y la inducción de tolerancia.

Dentro del tratamiento, también se debe considerar la variable costo/efectividad. En este sentido, y de acuerdo con la experiencia clínica de los autores, los glucocorticoides son la piedra angular del tratamiento de EA porque:

a) El repertorio autorreactivo, como se ha fundamentado, no es ni tan extenso ni tan amplio como en otras circunstancias inmunológicas.
b) Hoy en día se ha reconocido la participación de los glucocorticoides como modificadores de

booksmedicos.org

la EA, con diversas funciones de inmunorregulación y también de inmunosupresión (dosis-dependientes).

c) Los glucocorticoides afectan poco el repertorio de los linfocitos T, sólo en dosis que superan 1 mg/kg/día durante más de 10 días, con lo que se puede producir linfopenia, una respuesta inflamatoria no catastrófica en EA que se controla con la mitad de esa dosis en tiempo corto. Al no bloquear los linfocitos T hay posibilidades de inducir la regulación. En caso de inflamación grave (nefropatía, vasculitis) se sugieren pulsos de glucocorticoides o la administración de ciclofosfamida vía intravenosa.

d) Con el tiempo, la dosis de glucocorticoides se reduce y se puede dar por tiempo prolongado si se administra en días alternos. Así se favorece un ciclo circadiano y se ofrece la posibilidad de una funcionalidad normal en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con reducción de los efectos adversos observados habitualmente.

e) La dosis que recibe cada paciente es individual y se ajusta de acuerdo con la evolución.

Recuadro 22-2. Lupus eritematoso sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune e inflamatoria compleja, caracterizada por la aparición de autoanticuerpos contra antígenos nucleares (ribo y desoxirribonucleoproteínas), histonas y, con frecuencia, proteínas de neutrófilos. Se considera el ejemplo clásico de enfermedad autoinmunitaria sistémica; puede presentar complicaciones sistémicas multiorgánicas, con periodos marcados de remisión y exacerbación. La causa que desencadena la activación autoinmunitaria anormal es desconocida y debe considerarse multifactorial.

En el individuo susceptible quizá existe más de una alteración en la homeostasis de los linfocitos y en los mecanismos de tolerancia periférica inducida, debido a un proceso apoptótico incrementado, con defectos en la remoción de autoantígenos generados. Otras anormalidades descritas que contribuyen a la patogénesis de LES incluyen la alteración en la depuración de complejos inmunitarios en los órganos blanco, aumento de la producción de IFN-γ, activación de DC plasmacitoides, activación de vías inflamatorias dirigidas por proteínas del complemento y compromiso del receptor Fc-γ (Fc-γR). Los entrecruzamientos vía Fc-γR estimulan la liberación de citocinas proinflamatorias, enzimas proteolíticas y especies reactivas intermedias de oxígeno de macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. En el caso de los neutrófilos, existe exposición prolongada de las NET, a la que se ha atribuido un importante papel en la generación de autoanticuerpos.

Clínicamente, el daño orgánico múltiple se expresa en piel, músculos, serosas, vasos sanguíneos y, en especial, a nivel renal (hay nefropatía en 70% de los casos). El diagnóstico de LES requiere cuatro de los 11 criterios diagnósticos revisados en 2012 (Tabla 22-2-1).

Tabla 22-2-1. Criterios de diagnóstico de lupus eritematoso sistémico*

Criterio	Descripción
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las prominencias malares, tendiente a respetar nasolabiales.
Erupción cutánea	Erupción en la piel como resultado de una reacción inusual a la luz del Sol, por historia y observación médica.
Erupción discoide	Parches eritematosos elevados, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede ocurrir cicatrización atrófica en lesiones antiguas.
Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente indolora, observada por el médico.
Artritis no erosiva	Afectación de dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, hinchazón o derrame.
Serositis	1. Pleuritis: historias convincentes de dolor pleural o frote pleural audible por el médico o evidencia de derrame pleural, o 2. Pericarditis: documentada por electrocardiograma, frote o evidencia de derrame pericárdico.
Alteración renal	1. Proteinuria persistente > 0.5 g/día o > 3 + si no se realiza cuantificación, o 2. Cilindros celulares de eritrocitos, de hemoglobina, granulares o mezclados.

* Criterios de 1997, revisados en 2012.

(*continúa*)

booksmedicos.org

Recuadro 22-2. Lupus eritematoso sistémico (LES) (*continuación*)

Tabla 22-2-1. Criterios de diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (*continuación*)

Criterio	Descripción
Alteración neurológica	1. Convulsiones en ausencia de drogas ofensoras o alteraciones metabólicas conocidas; por ejemplo uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico, o 2. Psicosis en ausencia de drogas ofensoras o alteraciones metabólicas conocidas; por ejemplo uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico.
Desorden hermatológico	1. Anemia hemolítica con reticulocitosis o 2. Leucopenia: < 4 000/mm³ o ≥ 2 ocasiones, o 3. Linfopenia: > 1 500/mm³ o ≥ 2 ocasiones 4. Trombocitopenia: <100 000/mm³ en ausencia de drogas ofensoras
Desorden inmunológico	1. Anticuerpos antiDNA; hacia DNA nativo en títulos anormales, o 2. Anticuerpos anti-Sm, contra antígenos nucleares Sm, o 3. Hallazgos positivos de anticuerpos antifosfolípidos en: a) Un nivel sérico anormal de anticuerpos IgG o IgM. b) Un resultado positivo para la prueba de anticoagulante lúpico utilizando un método estándar. c) Un resultado falso-positivo al menos durante seir meses confirmado por inmovilización de treponema o prueba fluorescente de anticuerpos de treponema por absorción.
Anticuerpos antinucleares	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o equivalente en cualquier punto y ausencia de drogas.

Inmunomodulación

En la actualidad la inmunoglobulina endovenosa (IGIV) es uno de los pocos inmunomoduladores reconocidos para uso clínico en EA. Las acciones inmunomoduladoras propuestas para la IGIV en las EA son las siguientes:

a) Bloqueo de receptores en macrófagos.
b) Inducción del inhibidor del receptor Fc-γIIb.
c) Neutralización de AuAb patológicos por Ab que ocurren naturalmente de tipo antiidiotipo.
d) Activación de las células NK por la vía del receptor FC-γIII, el cual media la muerte de las células dendríticas que portan inmunocomplejos por la vía de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
e) Expansión de linfocitos Treg.

En la actualidad hay muchas expectativas sobre la aparición de biofármacos postulados como inmunomoduladores (pero cuya acción farmacológica en sentido estricto es suprimir elementos específicos de la respuesta inmunológica, entre otros anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión) y su administración tiene auge. Sin embargo, a pesar de la mejoría que se consigue en algunos casos, se presentan numerosos efectos adversos relacionados con el elemento de la respuesta inmunológica que se suprime, en particular en infecciones como tuberculosis y neoplasias.

Por otra parte, se sabe que los pacientes con EA tratados con este tipo de biofármacos presentan altos índices de recaída en cuanto se suspende el tratamiento; esto se relaciona directamente con la falta de inducción de la tolerancia.

Son las primeras décadas de experiencia con estos medicamentos y aún queda por documentar su uso mediante la revisión de reportes de farmacovigilancia. La complejidad inmunológica que origina las EA hace necesario fundamentar la utilidad de la administración de biofármacos con base en estrictos análisis de sus resultados, ya que pareciera que se están tratando enfermedades multifactoriales de forma simple como si fuesen producidas por causa-efecto.

Además, y debido a que el campo de estudio de las EA es muy extenso, resulta indispensable realizar investigaciones con un enfoque traslacional (aplicado), pues a pesar de que hoy en día se han delineado varios de los mecanismos y las alteraciones que generan las enfermedades autoimunes, no hay protocolos de diagnóstico y tratamiento que las consideren de forma integral.

booksmedicos.org

Resumen

La respuesta autoinmunitaria forma parte de la respuesta inmunológica normal y se presenta cuando se requiere proliferación homeostática linfocitaria. La presentación de una enfermedad autoinmunitaria requiere, además de autoanticuerpos y/o células autorreactivas, la presencia de alteración en los circuitos reguladores. Las enfermedades autoinmunitarias (EA) se caracterizan por la destrucción de tejidos del huésped y la pérdida de la función de una respuesta inmunológica que está dirigida contra órganos específicos. En esta disfunción de la respuesta inmunológica participan elementos humorales y celulares del sistema inmunológico, citocinas y otros factores internos y externos. La participación genética y epigenética son relevantes en las EA.

El gen *AIRE* regula la transcripción de los genes neuroendocrinos en las células epiteliales tímicas. Tanto en humanos como en ratones las mutaciones en el gen *AIRE* inducen la aparición de EA multiorgánicas. Los individuos con deficiencia o alteraciones del gen *AIRE* reflejan una falta de inducción de la tolerancia al repertorio de antígenos de tejidos periféricos expresados en el timo de los individuos normales. En los seres humanos, los genes del MHC o HLA son los principales contribuyentes a la susceptibilidad genética a EA. La tolerancia central tímica selecciona de forma positiva los timocitos que al madurar se convertirán en linfocitos circulantes: con la apoptosis de los timocitos que no interaccionaron con las moléculas del MHC. La selección negativa se realiza con la apoptosis de los timocitos que reaccionaron con alta afinidad a los péptidos propios en el contexto de las moléculas del MHC, y elige a los que presentaron una afinidad baja-mediana por los antígenos propios. La respuesta inmunológica durante el desarrollo y la activación es dependiente de la apoptosis en cada punto. La consecuencia es la eliminación clonal. La presentación de autoantígenos en el timo genera linfocitos Treg que pueden inhibir en la periferia a los linfocitos T autorreactivos que se escaparon de la selección negativa en el timo.

En situaciones como enfermedad y estrés, los linfocitos efectores y de memoria participan en la eliminación antigénica y el sistema inmunológico sufre de linfopenia. La linfopenia se puede asociar con el reclutamiento del repertorio autoinmunitario. La pérdida de la tolerancia se presenta cuando una respuesta autoinmunitaria escapa a la regulación, debido a una proliferación exagerada en respuesta a la estimulación por un autoantígeno persistente y a la pérdida de la homeostasis. Esta producción descontrolada de células o anticuerpos autorreactivos se dirige contra diversas células, tejidos u órganos blanco; si persiste sin ser regulada durante un tiempo no determinado se produce una EA.

Los modelos animales han logrado mostrar la evolución ontogénica y filogénica de la respuesta inmunológica. Esta investigación permite conocer las características de las EA, su fisiopatología y los blancos inmunológicos que pueden tener propósitos diagnósticos y terapéuticos. La terapia actual por considerar debe estar encaminada a la regulación inmunológica-inmunomodulación, más que a la inmunosupresión, teniendo en consideración el repertorio clonal que caracteriza este tipo de respuestas.

Lecturas sugeridas

Chan J (ed). Autoimmune Diseases. Contributing factors, specific cases of autoimmune diseases, and stem cell and other therapies. InTech; Rijeka 2012.

Choi J, Kim ST, Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update. *Current Opinion in Immunology*. 2012;24:651-7.

Leone VA, Cham CM, Chang EB. Diet, gut microbes, and genetics in immune function: can we leverage our current knowledge to achieve better outcomes *in inflammatory bowel diseases? Current Opinion in Immunology*. 2014;31:16-23.

Mackay IR, Rose NR (eds). *The autoimmune diseases*. 5a. ed. St. Louis, MO. Elsevier; 2013.

Steed AL, Stappenbec TS. Role of viruses and bacteria-virus interactions in autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*; 2014;31:102-7.

booksmedicos.org

Capítulo 23

Respuesta inmunológica a bacterias

• Oscar Bottasso Lazareschi

Introducción

Contenido del capítulo

Respuesta a las bacterias extracelulares
Respuesta inmunológica a bacterias intracelulares
Mecanismos de evasión
Características inmunológicas de las infecciones bacterianas más frecuentes en Latinoamérica
Aplicaciones clínicas de nuevos tratamientos
Lecturas sugeridas

Los mecanismos de defensa que se ponen en marcha ante la variada gama de microorganismos patógenos con los que una persona entra en contacto durante su vida involucran una serie de estrategias aprendidas a lo largo de la evolución, mismas que han permitido la perpetuación del ser humano en la Tierra. En este contexto, resulta claro que las enfermedades infecciosas han sido las grandes propulsoras del desarrollo del sistema inmunológico y de todas las estrategias puestas en juego con el fin de superar la amenaza que acarrea la infección.

El contacto con un microorganismo patógeno no implica que forzosamente se produzca una infección, dado que el ser humano cuenta con barreras naturales muy efectivas para impedir la adherencia y penetración de tales microbios. En esta interacción cumplen un papel muy relevante la integridad de la piel, las secreciones que recubren los epitelios mucosos, la saliva, el jugo gástrico, las lágrimas, la orina (por su pH ácido y acción de arrastre), la secreción sebácea y sudorípara, así como la tos, el vómito y la diarrea. También se destaca la elevación de la temperatura y el consecuente establecimiento de un ámbito desfavorable para el desarrollo de muchos microorganismos, a la par de la alta tensión del oxígeno pulmonar que contribuye a inhibir el desarrollo de gérmenes anaerobios.

No obstante, muchos microorganismos son capaces de evadir estos mecanismos y consiguen infectar al hospedero; de ese modo provocan que se activen diversas acciones defensivas de la respuesta inmunológica innata. Dichos eventos se inician con la misma infección y, en definitiva, tratan de controlar el proceso infeccioso o de delimitar el mismo hasta que se desarrolle una respuesta inmunológica específica, la cual puede ser sobrepasada en el caso de una infección por patógenos con gran capacidad invasora.

La respuesta inmunológica innata está provista de receptores para reconocer estructuras que comparten numerosos microorganismos, desencadenar mecanismos efectores que permitan eliminar agentes patógenos en un corto periodo y dirigir el desarrollo de una respuesta inmunológica adaptativa apropiada para el tipo de microbio en cuestión, lo que en definitiva permitirá eliminar las formas más persistentes. Los mecanismos que intervienen en estos procesos pueden estar mediados por anticuerpos o por linfocitos.

Estos mediadores humorales y celulares no son independientes, ya que están interrelacionados y en ellos participan distintos tipos celulares

booksmedicos.org

que funcionan por contacto directo o bien por medio de productos secretados.

Por lo complejo de la relación entre patógeno y hospedero, el proceso infeccioso puede tener una evolución distinta: la menos deseable es que se produzca la muerte del individuo y, en el otro extremo, una resolución *ad integrum* o bien con ciertas secuelas. Cuando se da incapacidad para eliminar el germen, el individuo puede ser portador asintomático con cierta repercusión orgánica y, a veces, una franca cronicidad de la infección. En estas circunstancias es muy probable que exista daño tisular y repercusión funcional.

Respuesta a las bacterias extracelulares

La denominación *bacteria extracelular* incluye gran variedad de microorganismos, cuya característica esencial reside en su capacidad para replicarse en el compartimiento extracelular; es decir, el tejido conectivo o bien la luz de los diversos tractos del organismo (respiratorio, gastrointestinal y genitourinario). Su acción patógena puede sintetizarse en dos procesos fundamentales: la inducción de respuestas inflamatorias con destrucción de los tejidos en los que se reproducen los gérmenes por la producción de toxinas que forman parte de la membrana celular (llamadas endotoxinas, como el LPS de las bacterias gramnegativas), o por aquellas que son secretadas al medio, denominadas exotoxinas.

Las enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* son cinco proteínas serológicamente diferenciables que, por su capacidad de unirse de modo directo a ciertas familias de las cadenas Vβ del TCR, estimulan un importante número de linfocitos T, y por eso se denominan *superantígenos*.

Una vez que el patógeno consigue adherirse a la superficie de la célula, la invasión a los tejidos puede llevarse a cabo mediante la producción de proteasas que digieren la matriz extracelular. Otro mecanismo de invasión se da cuando el patógeno ingresa al compartimiento intracelular por medio de los mecanismos fagocíticos naturales de los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares (PMN) que tratan de promover su destrucción, aunque los patógenos encapsulados llegan a evadir este mecanismo de contención.

Con base en lo anterior, la respuesta inmunológica específica por lo general es la encargada de la depuración de las bacterias y la neutralización de las sustancias tóxicas. Dado que estas bacterias residen en especial fuera de las células y las toxinas ejercen su acción en el mismo sitio o viajando a través de la sangre, la respuesta inmunológica humoral aparece como el elemento primordial de la respuesta protectora. A pesar de que las paredes de algunos de estos microorganismos contienen polisacáridos (que como antígenos timo independientes estimulan en forma directa a los linfocitos B con producción de IgM), casi todos los antígenos bacterianos son proteínicos, por lo que requieren el procesamiento y posterior presentación en el contexto molecular del MHC II por parte de los macrófagos que fagocitaron y destruyeron la bacteria en cuestión. De ese modo se consigue la activación de linfocitos Th que dirigen la expansión y diferenciación de linfocitos B, con la consecuente producción de los diferentes isotipos de anticuerpos. Los anticuerpos confieren protección hacia este tipo de infecciones, sobre todo por medio de cuatro tipos de acciones que se describen en seguida.

Producción de anticuerpos IgG opsonizantes

Muchos microorganismos presentan factores en su superficie que retardan la fagocitosis. Las opsoninas son anticuerpos que se ligan a la superficie bacteriana y favorecen su fagocitosis, ya que por su fragmento Fc se unen al receptor para éste que se encuentra en los monocitos, macrófagos y PMN. Dichas células son atraídas al sitio por factores quimiotácticos presentes en las bacterias o fracciones del complemento como la C5a. Luego de la quimiotaxis sobreviene la unión de los fagocitos con la bacteria, mediada por interacciones moleculares entre lectinas del microorganismo con otras de la superficie celular, o bien entre factores del complemento (C3b, iC3b) y sus correspondientes receptores (CR1 y CR3). La incorporación a la célula va seguida en la mayor parte de los casos de muerte microbiana, que se produce por los mecanismos destructivos vinculados a la producción de las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y las especies reactivas de nitrógeno (NOS, por sus siglas en inglés) (véase Recuadro 23-1) o la síntesis de defensinas. Las defensinas son péptidos catiónicos presentes en los PMN que forman conductos en las bicapas lipídicas de las bacterias y resultan en particular efectivos en la destrucción de *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

La unión del fagosoma con los lisosomas presentes en las células fagocíticas brinda una posibilidad adicional para la destrucción bacteriana, ya que los lisosomas poseen lisozima (la cual daña las paredes de patógenos grampositivos), así como lactoferrina,

booksmedicos.org

Recuadro 23-1. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (NOS) en la respuesta inmunológica

La capacidad bactericida de los macrófagos, los PMN y otras células fagocíticas radica en la capacidad de estas células para generar ROS y NOS, que son tóxicos para gran variedad de patógenos. La producción de intermediarios de oxígeno reactivo (ROI) está dirigida por la enzima NADPH oxidasa, la cual se activa por la presencia de LPS y lipoproteínas, la unión de IgG a los receptores para el Fc de la membrana celular, y citocinas como el IFN-γ o la IL-8. Los productos que se originan son el anión superóxido (O^{2-}), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo (OH) y anión hidroxilo (OH^-). Todos estos productos ejercen una acción antimicrobiana hacia las bacterias extracelulares fagocitadas, aunque su efectividad es limitada en el caso de las bacterias intracelulares.

En cuanto a la producción de los NOS, el compuesto fundamental es el NO, cuya síntesis está mediada por la enzima NO sintetasa (NOS). En la actualidad se conocen tres isoformas mayores de esta enzima, dos de ellas son constitutivas, la neuronal y la endotelial (NOS-1 y NOS-3, respectivamente), mientras que la restante es inducible y se localiza sobre todo en las células inmunocompetentes. En gran medida, los macrófagos expresan iNOS-2 y se valen de este metabolito para la destrucción de patógenos intracelulares. Dentro de los macrófagos, la iNOS-2 es inducida por diversos estímulos inmunológicos, entre éstos la presencia de citocinas, como el IFN-γ y el TNF-α. En contraposición, algunos mediadores, como la IL-4, IL-10, IL-13 y el TGF-β, inhiben la iNOS-2 y, en consecuencia, la producción de NO.

Además de sus efectos bactericidas, en la actualidad se sabe que los ROS y NOS son moléculas que participan en la respuesta inmunológica de forma equivalente a las citocinas, en la sobrevida o la muerte celular, y en el daño tisular que coexiste con la reacción inflamatoria.

que reduce la biodisponibilidad de hierro para las bacterias.

Tanto los anticuerpos de clase IgG como la IgM son activadores de la vía clásica del complemento, por lo que su participación en el reconocimiento bacteriano genera C3b y C3bi, que al fijarse a los receptores expresados en las células fagocíticas también promueven la fagocitosis. Las inmunoglobulinas más efectivas para la fijación y activación del complemento son las IgG1, IgG3 e IgM. Las infecciones en las cuales su resolución se halla ligada a este mecanismo comprenden aquellas ocasionadas por neumococos, meningococos, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* y *Bacillus anthracis*.

Neutralización de exotoxinas

En ciertos casos, los microorganismos tienen una baja capacidad invasora, por lo que las manifestaciones de la enfermedad están vinculadas a los efectos que producen las toxinas secretadas. Las infecciones en las que los anticuerpos se ligan a las toxinas y bloquean su unión a las células blanco incluyen las ocasionadas por *Vibrio cholerae* (enterotoxina que induce la secreción de sales hacia la luz intestinal), *E. coli* (enterotoxina), *Shigella dysenteriae* tipo I (neurotoxina que ocasiona meningismos y también puede producir diarrea), *Clostridium botulinum* (neurotoxina que bloquea la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular), *Clostridium tetani* (toxina con acciones pre y postsinápticas que provoca contracciones espásticas), *Clostridium perfringens* (toxinas diversas como fosfolipasa, colagenasa, hemolisina, proteinasa y DNAsa), *Corynebacterium diphtheriae* (toxina que bloquea la síntesis proteica y desarrolla efectos cardio y neurotóxicos), *S. pyogenes* (toxina eritrógena a nivel cutáneo) y *S. aureus* (exfoliatina que produce desprendimiento de los desmosomas entre las células granulares de la epidermis).

Inhibición de la adherencia a las células epiteliales

Este mecanismo involucra la participación de los anticuerpos secretorios del tipo IgA, que son efectivos para impedir la adherencia de agentes patógenos, como el *V. cholerae* y algunas especies de *Shigella* y *Salmonella*, a las células de los epitelios. Lo mismo sucede en bacterias que causan infecciones del tracto respiratorio.

Activación de la vía clásica del complemento por IgG e IgM

En teoría, la activación del complemento en presencia de anticuerpos específicos y la formación del

booksmedicos.org

complejo de ataque a la membrana bacteriana es un mecanismo importante en la inmunidad a infecciones por agentes extracelulares. Sin embargo, sólo algunas bacterias, como las *Neiserias*, son susceptibles debido a la implementación de mecanismos de evasión. Más allá de la acción lítica directa, la activación del complemento desempeña también una acción proinflamatoria a raíz de la liberación de mediadores con acción quimiotáctica y anafilotáxica como C3a y C5a, que se forman tras la ruptura de algunos de sus componentes, entre éstos C3 y C5, respectivamente (véase Recuadro 23-2).

RESPUESTA INMUNOLÓGICA A BACTERIAS INTRACELULARES

Las bacterias de vida intracelular comprenden un grupo heterogéneo de agentes patógenos que pueden separarse en dos grandes tipos: a) microorganismos cuyo hábitat intracelular no es totalmente esencial, como *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium leprae*, *Salmonella typhi*, *S. paratyphi*, Brucelas, *Legionella pneumophila* y *Listeria monocytogenes*, y b) bacterias intracelulares obligatorias, que incluyen, entre otras, las ricketsias, la *Coxiella burnetii* y la *Chlamydia trachomatis*. Estos últimos agentes no subsisten fuera de las células y, si bien infectan a los macrófagos, también pueden residir dentro de células endoteliales y epiteliales. En el caso de las bacterias intracelulares obligadas cuya entrada no es por fagocitosis sino por invasión, encuentran un hábitat ideal para su subsistencia debido a la baja actividad antibacteriana en el interior celular.

En este sentido, vale la pena señalar que algunas bacterias que no son intracelulares obligadas también pueden invadir células fagocíticas no profesionales, como es el caso del *M. leprae* en las células de Schwann y la *L. monocytogenes* en los hepatocitos. Las principales estrategias defensivas se resumen en la Figura 23-1.

Una vez que se ha efectuado la fagocitosis del microorganismo, las células fagocíticas profesionales (monocitos/macrófagos) proceden a la destrucción bacteriana por medio de la producción de sustancias tóxicas como las ROS y NOS. Dentro del fagosoma se producen cambios en el pH que de ser básico (ideal para la destrucción de las bacterias) se torna ácido y favorece la fusión con los lisosomas. La función más importante de estos últimos es la degradación enzimática de las bacterias destruidas, así como la provisión de lactoferrina que secuestra hierro. Múltiples tipos de bacterias impiden la formación de los fagolisosomas; algunos ejemplos de este comportamiento son *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *S. typhi*, *S. typhimurium* y *L. pneumophila*, en tanto que otros han desarrollado estrategias para escapar al citoplasma, por ejemplo *L. monocytogenes* y *M. leprae*. Ambos procesos constituyen estrategias de evasión a la destrucción por parte de las células fagocíticas profesionales.

RECUADRO 23-2. COMPLEMENTO

El complemento es un conjunto de proteínas presentes en el plasma y otros fluidos corporales que posee una acción esencial tanto en la eliminación de microorganismos como en la fagocitosis de los mismos. Los factores del complemento se hallan inactivos en el plasma y, al activarse, lo hacen en forma secuencial; es decir, cada proteína activa al componente que le sigue. Ello da a lugar a moléculas con acciones quimiotáxicas, inflamatorias, citotóxicas y, en algunos casos, también antimicrobianas. Las acciones que pueden mediar los componentes del complemento activado incluyen: a) liberación de mediadores inflamatorios, por ejemplo C3a y C5a, que se desempeñan como anafilotoxinas; b) las anafilotoxinas C3a y C4a, las cuales también exhiben actividad antimicrobiana; c) opsonización de superficies extrañas con el producto de activación C3b, que así pueden ser reconocidas y removidas por fagocitosis; d) la generación del complejo de ataque a membrana (MAC); e) cooperación para el montaje de la respuesta adaptativa, y f) coordinación de la remoción de detritos celulares y células apoptóticas o necróticas e inmunocomplejos.

La activación del complemento se lleva a cabo por medio de tres vías, la clásica (inmunidad adaptativa), la alterna y la de las lectinas (inmunidad innata). Todas comprenden tres fases; la primera, de iniciación, en la que se producen las señales de reconocimiento que disparan el proceso; luego viene la fase de amplificación, que activa el C3, para culminar con la fase de formación del complejo de ataque a la membrana y la generación de poros en la membrana del microorganismo, que median la lisis de éste.

booksmedicos.org

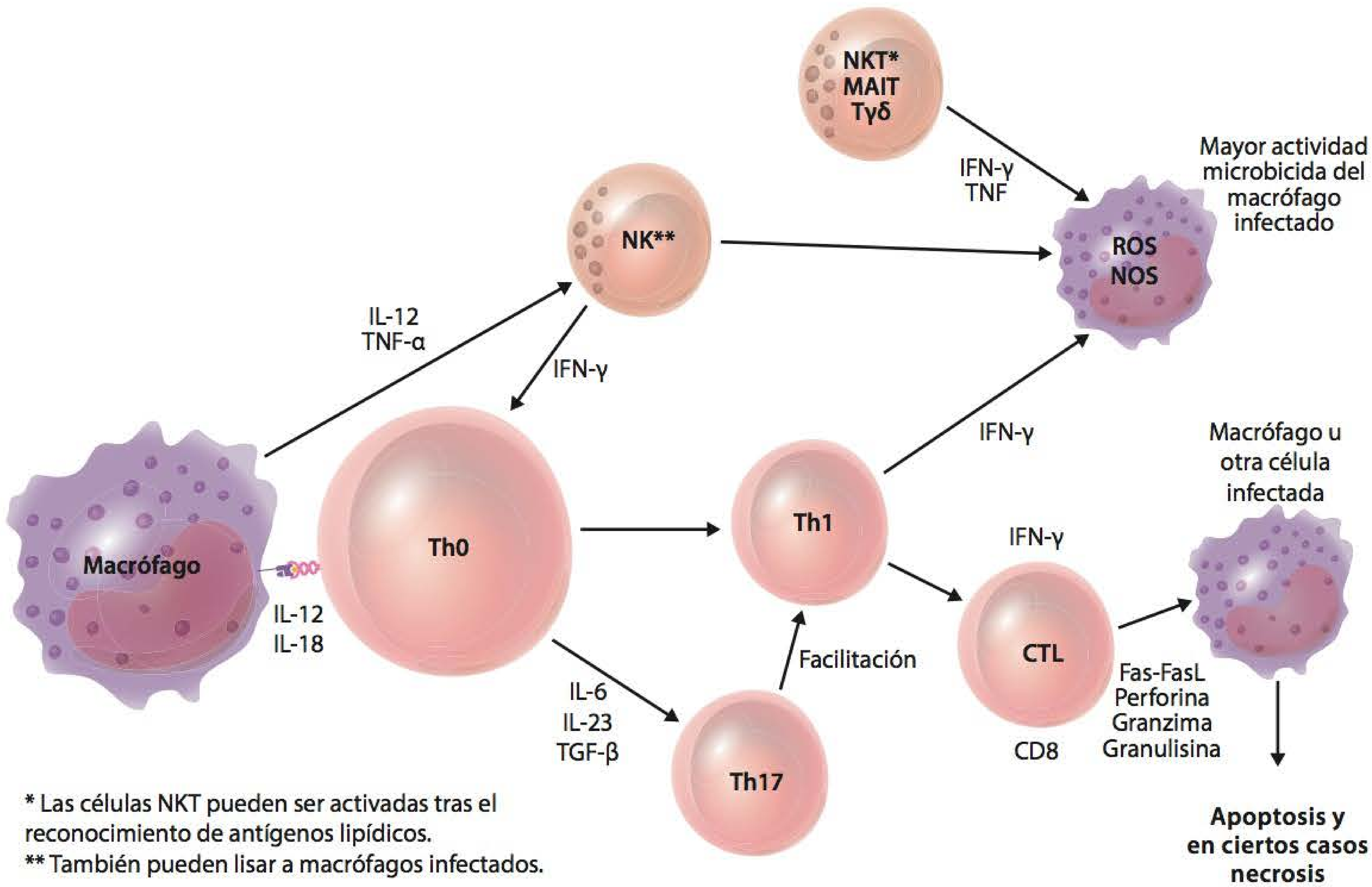


Figura 23-1. Respuesta inmunológica hacia patógenos intracelulares.
Los mecanismos inmunológicos adaptativos que participan en la contención a patógenos intracelulares involucran la activación de los macrófagos para que se tornen menos permisivos al crecimiento bacteriano como así también la generación de linfocitos citotóxicos, los cuales pueden destruir a los macrófagos infectados con la consecuente eliminación de la célula nicho.

En cuanto a los mecanismos inmunológicos que participan en la resistencia a las infecciones por micobacterias, es posible analizar por separado aquellos que involucran los eventos de reconocimiento y los que están implicados en la resolución de la infección y el desarrollo de resistencia a largo plazo. Lo mismo *M. tuberculosis* que *M. leprae* son bacterias de crecimiento intracelular que se replican dentro de los macrófagos tisulares; es por ello que la respuesta inmunológica favorece la activación de los macrófagos para que se tornen menos permisivos al crecimiento bacteriano, así como de los linfocitos Tc que reconocen los macrófagos infectados, con la consecuente eliminación de la célula hospedera.

Según se mencionó antes, la activación de macrófagos hace que aumente la síntesis de ROS y NOS, los cuales ejercen acción tóxica sobre las micobacterias presentes en su interior. Este proceso se ha demostrado en macrófagos murinos, pero no ha sido confirmado por completo en macrófagos humanos, pues la acción tuberculostática no es tan evidente, a menos que se adicione 1,25-dihidroxivitamina D en el cultivo. Se ha descrito que los macrófagos presentan una actividad hidroxilasa sobre la vitamina D, la cual, a su vez, es estimulada por el IFN-γ, lo que explicaría la discrepancia entre el bajo efecto inhibidor *in vitro* con la evidente protección que se detecta en los estudios *in vivo*. Además, la presencia de TNF-α e IFN-γ contribuye al desarrollo de la reacción granulomatosa, que es un elemento fundamental para la contención de la infección micobacteriana (véase Recuadro 23-3).

El TNF-α también es sintetizado en forma autocrina por los macrófagos ante la infección por micobacterias. Al igual que el IFN-γ, el TNF-α es una citocina lo mismo protectora que inmunopatológica en individuos con tuberculosis. Los ratones deficientes en TNF-α o su receptor mueren de una enfermedad diseminada con granulomas desorganizados. Por otro lado, la terapia anti-TNF-α favorece la reactivación del cuadro clínico en formas extrapulmonares y formas diseminadas.

Algunas citocinas, como la IL-12, IL-18 e IL-23, son importantes inductoras de la producción de IFN-γ. Los ratones deficientes en IFN-γ desarrollan una enfermedad diseminada ante la infección con *M. tuberculosis*. Asimismo, los individuos con mutaciones en los genes *IFN-GR1* o *IFN-GR2* (que codifican para los receptores IFN-γR1 y γR2, respectivamente) o componentes de la vía intracelular de IFN-γ, como

booksmedicos.org

Recuadro 23-3. Reacción granulomatosa

Los granulomas son reacciones inflamatorias localizadas. En el caso de los granulomas desarrollados en respuesta a la presencia de micobacterias, predominan linfocitos T y macrófagos fusionados (células gigantes multinucleadas) o diferenciados a células epitelioides, que en su conjunto representan una forma de hipersensibilidad retardada. También se identifica la presencia de células DC, linfocitos Tγδ y NKT. El granuloma tiene como objetivo contener la infección por micobacterias, las cuales, si bien no consiguen diseminarse, pueden sobrevivir en un medio ambiente hostil por medio de su capacidad de permanecer en un estado quiescente. Los linfocitos Th1 promueven la activación de las células que llegan a la zona de inflamación, en tanto que los linfocitos Tc eliminan los macrófagos infectados. En la infección por tuberculosis puede observarse un centro de necrosis caseosa. Aunque esta reacción granulomatosa se dirige a proteger al hospedero, en algunas ocasiones provoca daño tisular.

la proteína STAT1, desarrollan una enfermedad letal ante la vacunación con BCG. El IFN-γ es la principal molécula para la activación de los macrófagos y, junto con el TNF-α, estimula la producción de iNOS-2, que deriva en altos niveles de NO, el cual es bactericida para *M. tuberculosis* en ratones. El IFN-γ también induce la expresión de LRG-47, una GTPasa que induce la lisis de *M. tuberculosis* por parte de los macrófagos de modo independiente a la producción de NO. Junto con el IFN-γ, el LRG-47 induce autofagia en los macrófagos, con lo cual inhibe la sobrevida intracelular de *M. tuberculosis*.

Respecto a la función citotóxica, si bien las células implicadas en la lisis son los linfocitos Tc, los linfocitos Th también pueden hacerlo en determinadas circunstancias, sobre todo cuando son mantenidos en cultivo por tiempos prolongados o tras la exposición a concentraciones elevadas de IL-2 durante la estimulación de los linfocitos Th *in vitro*. En el transcurso del proceso normal de activación y diferenciación de las células Th *in vivo*, los genes para la perforina y granzimas no están activos para la transcripción, lo cual sugiere que no se trata de una propiedad típica de tales células. En condiciones en las que se eliminan los linfocitos Tc, los linfocitos Th pueden diferenciarse *in vivo* en células efectoras con actividad lítica. El significado de los linfocitos Th con función citotóxica no está del todo claro, pero se cree que pueden regular la respuesta inmunológica al eliminar células que expresan MHC II, como las células presentadoras de antígenos (APC).

El mecanismo mediante el cual los antígenos derivados del fagolisosoma pueden alcanzar la vía de presentación en el contexto del MHC I para sensibilizar a los linfocitos Tc ha sido motivo de varias especulaciones. Si bien se han descrito formas de presentación no convencionales, es un hecho que muchas bacterias intracelulares son capaces de inducir apoptosis de las células donde se alojan, lo que permite que, en un proceso denominado eferocitosis, los restos apoptóticos sean fagocitados después por las APC, entre éstas macrófagos y células dendríticas, las cuales han demostrado su capacidad de presentar en el contexto molecular del MHC I los antígenos bacterianos a los linfocitos Tc específicos. El mecanismo por el cual los linfocitos Tc producen la eliminación de los macrófagos infectados comprende los eventos clásicos de las células citotóxicas (gránulos de perforinas y granzimas) o la inducción de apoptosis por medio de la interacción Fas-FasL. Tras la eferocitosis a cargo de APC no infectadas (macrófagos y células dendríticas), ese material ingresa a la vía lisosomal para su degradación.

Si bien no existe un acuerdo unánime respecto a los efectos positivos de la apoptosis en la infección por tuberculosis, es evidente que ello destruye el hábitat de la micobacteria. Uno de los mecanismos de evasión utilizado por las micobacterias es la inhibición del proceso apoptótico mediante la liberación de lípidos de la pared celular, como el lipoarabinomanano. Si se produjera una forma de muerte de la célula hospedera que implicara la liberación de patógenos, éstos podrían ser recapturados por células fagocíticas preactivadas por las citocinas presentes *in situ*, lo cual implicaría un mayor potencial destructivo sobre el patógeno ingerido y crearía un ambiente de mayor hostilidad para el mismo.

La participación de los linfocitos Tc en el control de la infección por micobacterias también se pone en evidencia por los estudios en ratones deficientes en β_2-microglobulina, los cuales sucumben con rapidez al desafío con *M. tuberculosis*. Además de los mecanismos descritos, los linfocitos Tc contribuyen al desarrollo de una respuesta inmunológica protectora

booksmedicos.org

hacia la micobacteria mediante la acción de la granulisina, una molécula que también es secretada por linfocitos T γδ que reconocen lípidos y glicolípidos de *M. tuberculosis* en el contexto molecular del CD1. Esta proteína ingresa al macrófago a través del *canal* hecho por la perforina y desempeña una acción tóxica sobre la micobacteria. La granulisina es tóxica para *M. tuberculosis* y otros microbios, incluidos bacterias grampositivas y gramnegativas, hongos y protozoarios. De momento no se ha detectado un homólogo en el ratón de la granulisina.

Asimismo, los linfocitos Tc específicos para antígenos de *M. tuberculosis* pueden producir importantes cantidades de IFN-γ, lo que está en concordancia con postulados que establecen la existencia de una contrapartida de linfocitos Tc1 para esta subpoblación de linfocitos T.

Reportes recientes demuestran que los linfocitos Th también expresan granulisina, por lo que podría ser un candidato como marcador de la respuesta inmunológica ante la infección tuberculosa.

Otra población linfocitaria importante en la respuesta inmunológica ante las micobacterias son las células NK, que pueden liberar IFN-γ en respuesta al estímulo por el TNF-α y la IL-12 secretada por los macrófagos. La siguiente fuente de producción de IFN-γ la constituyen los linfocitos Th y los Tc como parte del desarrollo de la respuesta inmunológica específica que sobreviene a raíz del reconocimiento de los antígenos micobacterianos en el contexto molecular del MHC I o II, respectivamente.

Otro mecanismo celular que toma parte en la respuesta contra microorganismos involucra la participación de formas de presentación antigénica no convencionales por un tipo de moléculas denominadas CD1 presentes en las DC. Las mismas comprenden dos grupos: CD1a, b, c o tipo I, y CD1d o tipo II. Las pertenecientes al primer grupo están involucradas en la presentación de glicolípidos de la pared de las micobacterias a linfocitos TCR αβ doble negativas o bien Tc. La activación de estas células se traduce en la liberación de IFN-γ, así como en la promoción de efectos citotóxicos hacia células que expresan los mismos antígenos micobacterianos. Las moléculas del grupo II participan en la presentación de antígenos a los linfocitos NKT que también son productores de IFN-γ.

Al igual que la destrucción producida por linfocitos T sobre los macrófagos infectados en los granulomas, estudios *in vitro* demuestran que las células NK pueden lisar macrófagos infectados por una serie de bacterias intracelulares, como *S. typhimurium*, *M. avium/intracellulare* y *L. pneumophila*. También se describió una población de células T invariantes asociadas con las mucosas capaces de reconocer antígenos glicolipídicos bacterianos, presentados en el contexto de moléculas relacionadas con los MHC I.

En modelos murinos se ha descrito que la acumulación de citocinas pro o antiinflamatorias puede contribuir a la polarización de las respuestas Th1 y Th2; sin embargo, este fenómeno no parece ser frecuente en la patología infecciosa humana. Los datos más aproximados a esta situación han sido aportados por estudios inmunoquímicos en biopsias de piel con formas polares de enfermos de lepra; dichos estudios han puesto en evidencia que en los pacientes con la forma tuberculoide de la enfermedad (de alta resistencia) predominan los linfocitos Th1, mientras que en las formas lepromatosas se detectan sobre todo linfocitos Th2 o Tc productores de IL-4 (véase Tabla 23-1).

MECANISMOS DE EVASIÓN

La relación entre los microorganismos y su hospedero posee una dinámica en la cual el patógeno implementa estrategias para evadir el reconocimiento del hospedero, en tanto que este último procura prevenir y erradicar la infección con el menor daño a los tejidos afectados. La capacidad de los patógenos para evadir la respuesta inmunológica del hospedero les sirve para replicarse y persistir, con lo que establecen una infección crónica. Los mecanismos de evasión son variados y los microorganismos más eficientes son los que trascienden por su capacidad infecciosa.

Algunos agentes patógenos secretan una serie de proteasas capaces de unirse y degradar a C3 y otros componentes del complemento. Por ejemplo, la aureolisina, una metaloproteasa de *S. aureus* que se une a C3 y de ese modo impide la activación del complemento, al mismo tiempo que inhibe el depósito de C3d, la opsonización y la fagocitosis, así como la destrucción bacteriana por parte de los PMN.

Los microorganismos también pueden unirse a proteasas plasmáticas o a sus precursores, lo que inhibe su función. Un ejemplo de ello es la estreptoquinasa de *S. pyogenes* que se une al plasminógeno y genera plasmina, para después unirse y degradar a C3, con lo cual imposibilita que cumpla las funciones efectoras mediadas por este factor. Del mismo modo en que *S. pyogenes* cuenta con cinco proteínas capaces de ligar plasminógeno, *Borrelia burgdorferi* expresa al menos otras siete, mientras que *C. albicans* posee un total de 11 proteínas con esta capacidad. Por otro lado, es sabido que las proteínas M de *S. pyogenes* y las proteínas A de *S. aureus* pueden

booksmedicos.org

Tabla 23-1. Mecanismos de protección ante la infección por bacterias

Hábitat del patógeno	Tipo de respuesta	Patógeno
Bacterias extracelulares	• Anticuerpos opsonizantes	Neumococos, meningococos, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *B. anthracis*
	• Neutralización de exotoxinas	*V. cholerae*, *E. coli*, *S. dysenteriae* tipo I, *C. botulinum*, *C. tetani*, *C. perfringens*, *C. diphtheriae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*
	• Inhibición de la adherencia	Enterobacterias y bacterias del tracto respiratorio
	• Activación del complemento	Variada gama de microorganismos
Bacterias intracelulares	• Activación de los macrófagos para que se tornen menos permisivos al crecimiento bacteriano • Generación de linfocitos citotóxicos que eliminarán la célula infectada	*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *S. typhi*, *S. paratyphi*, Brucelas, *L. pneumophila*, *L. monocytogenes*; ricketsias, *C. burnetii*, *C. trachomatis*

bloquear la vía clásica del complemento al ocupar los sitios utilizados por la IgG para llevar a cabo esta función.

También se conoce que una proteína de *S. aureus* influye la acción efectora del complemento mediante su capacidad para unirse a C3d y, de esta forma, de alterar la interacción de este factor con CR2.

Otra molécula del sistema complemento que es blanco de los mecanismos de evasión es C5, la cual es afectada por las proteínas que secreta el estafilococo (superantígenos) que se une a C5 y bloquea la ruptura que habitualmente lleva a cabo la convertasa de C5. De forma análoga, una enzima de *S. pyogenes* (GAPDH) se une a C5a y, en conjunto con una peptidasa del patógeno, degrada a C5a.

Algunos microorganismos, como *B. burgdorferi*, *Leptospira interrogans*, *S. pyogenes* y *Pseudomonas aeruginosa*, también son capaces de inhibir la convertasa de C5, con la consecuente inhibición en la formación del complejo de ataque a membrana.

La interferencia en la acción del complemento también se puede dar mediante la unión de la vitronectina con una amplia gama de bacterias gramnegativas y grampositivas. Esta molécula constituye un inhibidor soluble de la formación del MAC, ya que se une y bloquea el sitio de unión a la membrana C5b-7 y la polimerización de C9. Entre los patógenos que poseen la propiedad de unirse a la vitronectina se incluyen las gramnegativas (como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *P. aeruginosa*), mientras que en el caso de las grampositivas están *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*.

Dentro de la amplia gama de estrategias de evasión existen mecanismos que bloquean el reconocimiento de los PAMP presentes en el patógeno. Un ejemplo típico es la cápsula de polisacáridos, la cual impide el reconocimiento de estructuras de las bacterias. Algunos patógenos que utilizan esta estrategia son *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus* sp. y *Cryptococcus neoformans*. En este mismo sentido, las bacterias pueden alterar la composición de ciertas estructuras para evitar su reconocimiento por los PRR. Por ejemplo, *Helicobacter pylori*, *S. typhimurium* y las yersinias sobrellevan una modificación química en el LPS que no permite al TLR-4 detectarlo. Por su parte, *Campylobacter jejuni*, *H. pylori* y *Bartonella bacilliformis* producen flagelos que evaden el reconocimiento por TLR-5.

Varios patógenos pueden evitar la fagocitosis debido a que se trata de microorganismos de gran tamaño y, por lo tanto, es difícil que sean captados. El caso contrario es cuando tienen una dimensión reducida, como *S. pneumoniae*, el cual puede evadir la fagocitosis al minimizar la cantidad de complemento depositado en su superficie y, de ese modo, sortea la opsonización.

Las bacterias grampositivas del género *Streptococcus* y *Staphylococcus* no sólo son capaces de evadir el complemento, sino también de impedir el reclutamiento y la activación de células fagocíticas, y de resistir la actividad microbicida mediada por ROS y NOS, lo mismo que de promover y acelerar la muerte de los fagocitos por medio de las citolisinas que forman poros en la membrana.

booksmedicos.org

La proteína A presente en la superficie de *S. aureus* se une a la región Fcγ de la IgG e inhibe la opsonización y la fagocitosis. Un efecto similar es inducido por las proteínas M1 y H del estreptococo grupo A, pero con menor afinidad en comparación con los anticuerpos, por lo cual este mecanismo de evasión sólo es efectivo para la bacteria en condiciones en las que hay poca concentración de anticuerpos.

La enzima EndoS, expresada por estreptococos del grupo A, hidroliza glicanos de la región constante de las cadenas pesadas de la IgG y bloquea la capacidad de los anticuerpos para interactuar con receptores para Fc expresados en las células fagocíticas. Un evento comparable se presenta con una proteína similar a la inhibidora del receptor de péptido formilado secretado por *S. aureus,* la cual se une a receptores Fc de los fagocitos y previene el reconocimiento de complejos inmunes.

Los microorganismos grampositivos con capacidad invasiva tienen la aptitud de secretar la enzima superóxido dismutasa, la cual acelera la conversión de O_2 a H_2O_2, para generar una molécula menos reactiva. La catalasa es otro mecanismo habitual utilizado por las bacterias gramnegativas y por *S. aureus* para oxidar H_2O_2 y producir oxígeno molecular y agua. Sin embargo, es posible que existan otras vías catalíticas, pues los estreptococos y algunas cepas de *S. aureus* catalasa negativos también tienen esta capacidad, quizá mediada por sistemas como los de tiorredoxina y glutatión, o bien por la participación de la enzima alquilhidroperoxidasa que convierte H_2O_2 en alcohol y agua.

Las bacterias aprovechan a su favor la constitución de su membrana; por ejemplo, las bacterias grampositivas poseen una capa muy compleja de proteínas y carbohidratos, como el ácido teicoico y peptidoglicanos, en tanto que otras bacterias poseen una cápsula; este hecho, en conjunto con la inhibición de la destrucción bacteriana, limita en forma significativa la liberación de peptidoglicanos y el reconocimiento por los PRR, lo mismo que el desarrollo de la respuesta inflamatoria.

Existen otros mecanismos en las bacterias grampositivas relacionados con el antagonismo de receptores de moléculas quimioatrayentes; un ejemplo de ello es el péptido formil-metionil-leucilfenilalanina (fMLP) secretado por *S. aureus* y que atrae PMN. Cuando éstos llegan a la zona de inflamación quedan expuestos a una proteína denominada CHIPS (por sus siglas en inglés *Chemotaxis Inhibitory Protein of Staphylococci*), capaz de ligarse específicamente al receptor de C5a de neutrófilos, lo que limita su capacidad de migración.

La formación de trampas extracelulares de neutrófilos o NET por los PMN es un proceso de muerte celular en el que las células liberan una estructura de cromatina decondensada rica en histonas, proteasas y AMP en los sitios de la infección. Lo hacen en respuesta a patógenos como estreptococo del grupo A y *S. aureus*, y se cree que promueven la muerte de los microorganismos al exponerlos a altas concentraciones de moléculas antimicrobianas en el sitio. La estructura de estas trampas, sostenida a la vez por el DNA celular, es crucial en este aspecto; tanto los estreptococos como *S. aureus* producen una DNAsa que interfiere con dicho proceso defensivo. De manera simultánea, *S. aureus* puede inducir la necrosis de los PMN tras su fagocitosis, debido a que produce una familia de toxinas heteroheptaméricas que se oligomerizan en la membrana leucocitaria, lo que genera poros y lisis osmótica. Entre éstas se incluyen hemolisina γ, leucotoxina ED y leucotoxina GH. Además, la estreptolisina del estreptococo del grupo A también es citolítica para los PMN.

Otros patógenos, por ejemplo *L. monocytogenes* y *Shigella flexneri*, son capaces de migrar de una célula hacia otra sin que medie espacio extracelular, con lo cual evitan los mecanismos defensivos presentes en ese ambiente. Los procesos por los cuales se da este fenómeno no se conocen del todo; sin embargo, los estudios sugieren que existe una participación activa de la célula aceptora, que de algún modo debe censar la presencia de *extensiones* originadas en la célula donante.

Características inmunológicas de las infecciones bacterianas más frecuentes en Latinoamérica

En América Latina las enfermedades infecciosas ocupan un lugar relevante respecto a las entidades nosológicas que afectan a la población. Así, todavía se observa una prevalencia significativa de sífilis en los hombres que mantienen sexo con los hombres, en la población transexual y en los trabajadores sexuales; esto muestra la necesidad de mejorar el monitoreo en estos grupos de riesgo. En la región también continúan siendo prevalentes la lepra, el tracoma y la leptospirosis.

En cuanto a la enfermedad por meningococo, los datos indican que los casos ocasionados por el serogrupo A prácticamente han desaparecido en América Latina, mientras que los serogrupos B y C son

booksmedicos.org

los responsables de la mayor parte de los episodios comunicados en la región. El serogrupo Y se le ha observado con frecuencia en Colombia y Venezuela.

En un estudio reciente, basado en 23 854 registros de neumonía adquirida en la comunidad en niños menores de 5 años, se observó que *S. pneumoniae* fue el agente aislado con mayor frecuencia (11.08%, y el serotipo fue 14 el de mayor prevalencia); también vale la pena mencionar *H. influenzae* y *Mycoplasma pneumoniae*. En la Tabla 23-2 se detallan los aspectos más sobresalientes de la neumonía neumocócica.

Tras una década de la implementación de la terapia directa supervisada para la tuberculosis en Latinoamérica y el Caribe se detectó una tendencia a la baja en la incidencia de la enfermedad en relación con la intensidad del control de la enfermedad; esto es detección de extendidos positivos. No obstante, la patología continúa siendo un tema de primordial relevancia en el campo de la salud pública en términos de morbimortalidad y por las complejas interacciones de los mecanismos fisiopatogénicos de la interacción patógeno-hospedero.

La tuberculosis es una enfermedad particular, ya que la respuesta inmunológica es responsable tanto del control de la infección como del daño tisular; lo anterior amerita una descripción de los rasgos más sobresalientes de su fisiopatogénesis. Este padecimiento presenta una alta mortalidad entre las enfermedades infecciosas y tiene alta prevalencia en forma primordial en países subdesarrollados, donde la pobreza y las dificultades para acceder a los servicios de salud son obstáculos para el control eficiente de la enfermedad. Cada año se reportan cerca de 8.8 millones de nuevos casos y 1.6 millones de muertes.

Esta enfermedad se adquiere a través de la inhalación de partículas en suspensión que contienen el bacilo *M. tuberculosis*. Dentro de los pulmones, el *M. tuberculosis* infecta sobre todo a los macrófagos alveolares en los que reside y, en segundo lugar, a las células dendríticas, así como a los monocitos reclutados de sangre periférica. La participación de TLR-2, TLR-4, TLR-6 y TLR-9 es importante en el reconocimiento de la micobacteria y la respuesta mediada por las células dendríticas y los macrófagos. La activación por medio de TLR-9 puede incluso favorecer el desarrollo de la respuesta granulomatosa. A pesar de la participación de TLR-2, TLR-4 y TLR-9 en el reconocimiento de *M. tuberculosis*, las investigaciones con base en mutaciones en los TLR no indican que ejerzan un

Tabla 23-2. Rasgos sobresalientes de la neumonía por *S. pneumoniae* implicados en su fisiopatogénesis

- Proceso inflamatorio que afecta conductos y sacos alveolares, en los que el exudado ocupa, rellena y distiende las luces de los alvéolos con un grado variable de afectación parenquimatosa que, con frecuencia, toma parte de un lóbulo o la totalidad del mismo.
- *S. pneumoniae* posee una serie de factores que le permiten sortear en buena medida la fagocitosis (polisacáridos capsulares), la opsonización y el estrés oxidativo.
- La neumolisina se halla presente en casi todas las formas invasivas del patógeno y lesiona la membrana de las células del hospedero (células T, PMN o macrófagos), a la vez que inhibe la acción ciliar y afecta el estallido respiratorio de los fagocitos.
- Entre los principales componentes del sensado innato del neumococo están los TLR, receptores NOD, PCR, receptores *scavenger* y la proteína surfactante D.
- Los macrófagos alveolares constituyen la primera línea de defensa a nivel pulmonar. Cuando la carga bacteriana no logra controlarse, aparecen los PMN, que también intervienen en la fase resolutiva, vía la eliminación de PMN apoptóticos por los macrófagos (eferocitosis).
- En algunos casos, los PMN pueden tener efectos deletéreos en función de la virulencia del patógeno.
- A medio camino entre la inmunidad innata y la adaptativa se sitúan los linfocitos T no convencionales. Estos linfocitos incluyen tres tipos: las células T invariantes asociadas a la mucosa, los linfocitos γδ y las células NKT.
- Con respecto a la respuesta inmunológica adaptativa, no existe una clara definición del papel de los linfocitos T $CD4^+$. Los estudios en modelos experimentales indican que las células Th17 facilitan la eliminación bacteriana en ratones inmunizados vía la acción de células fagocíticas (macrófagos y PMN).
- Los linfocitos B son esenciales fundamentalmente por la producción de anticuerpos específicos, ya sea por la infección natural o por las inmunizaciones.
- La eliminación de los neumococos en circulación depende en su mayoría de la opsonización por el complemento y la posterior fagocitosis. De las tres vías (clásica, alterna y de la lectina), la primera parece ser la más significativa.

booksmedicos.org

efecto significativo en cuanto al curso de la enfermedad observada en los modelos experimentales. En los mecanismos de reconocimiento innato también intervienen los receptores de lectina tipo C y los receptores tipo NOD (NLR). Se ha observado que los ratones deficientes en NOD2 presentan deficiencias en la respuesta inmunológica durante la infección con micobacterias. En el caso de los humanos, el NOD2 también puede modular la respuesta inmunológica innata y la función de los macrófagos alveolares, lo cual evidencia su importancia en las fases iniciales del proceso infeccioso. Los estudios realizados en modelos experimentales muestran que tanto la MyD88 como otras moléculas adaptadoras de los TLR y las reclutadoras de caspasas son relevantes en la respuesta inmunológica contra la infección con *M. tuberculosis*. También se ha observado que la molécula adaptadora del inflamasoma CARD9 tiene una función importante en la protección, quizá porque a través de ella convergen señales provenientes de varios PRR.

En cuanto a la respuesta inmunológica mediada por células, los macrófagos constituyen la primera línea de defensa contra las micobacterias, aunque *M. tuberculosis* puede adaptarse para sobrevivir y permanecer en dichas células por años. Los individuos que son capaces de montar una respuesta inmunológica adecuada para contener el crecimiento bacilar llegan a controlar de manera eficiente la infección primaria. En la mayoría de los casos esta infección es subclínica y radiológicamente inaparente, y la indicación de que se produjo se evidencia por una prueba cutánea de tuberculina positiva. Estos individuos persisten con la infección y son portadores no contagiosos de los bacilos tuberculosos.

Por otra parte, si la fase inicial de la infección es superada y/o el balance entre el patógeno y el hospedero se modifica, de 5 a 10% de las personas con infección latente desarrollan la enfermedad posprimaria, también conocida como TB secundaria. Esto significa que la infección ha podido avanzar a pesar del establecimiento de una respuesta inmunológica aceptable; esta progresión puede ser el resultado de la inhalación de nuevos bacilos infectantes o de la reactivación del foco primario.

La tuberculosis pulmonar es la forma más típica de enfermedad posprimaria. El mecanismo fundamental para la contención del crecimiento y la diseminación de *M. tuberculosis* es el granuloma, una estructura constituida histológicamente como un agregado organizado de células de la respuesta inmunológica que rodea los focos de las células infectadas (véase Recuadro 23-3).

De manera inicial los granulomas se componen de fagocitos mononucleares inmaduros rodeados de linfocitos efectores que incluyen tanto Th como Tc. También se genera una cápsula fibrosa que constituye una barrera de contención.

Los bacilos de la tuberculosis tienden a localizarse en el centro del granuloma, donde puede hallarse material necrótico que contiene abundantes lípidos de origen micobacteriano. Este material recibe el nombre de necrosis caseosa, aunque también se ubican macrófagos destruidos por los efectos líticos de los linfocitos Tc. La necrosis caseosa puede progresar a la licuefacción con la consecuente formación de cavernas. Una vez disgregado el granuloma, los bacilos de la tuberculosis hallan condiciones favorables para su crecimiento. El desarrollo de la caverna tuberculosa en el pulmón es un signo típico de la enfermedad posprimaria y permite la diseminación del material infeccioso por vía bronquial, lo mismo que su continua eliminación a través del esputo. Es por ello que el espectro clínico de la tuberculosis puede oscilar desde unos pocos focos ubicados en las partes superiores de los campos pulmonares a una intensa destrucción tisular y la afectación de varios lóbulos. Estas diferencias significativas en la evolución del cuadro clínico de la enfermedad son resultado de una compleja serie de interacciones entre *M. tuberculosis* y la respuesta inmunológica establecida.

Más allá de la participación de linfocitos T no convencionales, la resistencia a *M. tuberculosis* es conferida por los mecanismos inmunológicos dependientes de los linfocitos T. Sin embargo, los estudios realizados en pacientes no han permitido determinar que exista una diferencia clara respecto al patrón de citocinas producidas, dado que existe un amplio espectro en cuanto a la síntesis de estos mediadores. Las citocinas como IFN-γ son esenciales para el control de la carga bacilar, dada su capacidad para reclutar y activar monocitos/macrófagos con actividad microbicida, a pesar de que existen otros mecanismos no estrictamente ligados a esta citocina. Por su parte, el análisis de las citocinas tipo Th2 no ha arrojado resultados concluyentes acerca de la participación de dichas moléculas en la inmunopatología de la enfermedad. Se ha reportado un aumento en la producción de IL-4 en los pacientes tuberculosos, aunque no resulta claro si la IL-4 ejerce un papel central en la susceptibilidad a la enfermedad o sólo tiene que ver con la actividad de la misma. En pacientes con diferente grado de afectación pulmonar se detectó un aumento en la producción de IL-4 en las formas avanzadas, en tanto que en los pacientes con enfermedad leve se detecta una producción importante de IFN-γ, la cual va declinando de modo gradual con la progresión de la enfermedad.

A pesar de que el establecimiento de una respuesta inmunológica eficiente es crucial para contener la

booksmedicos.org

infección por tuberculosis, resulta claro que una actividad enérgica de esta respuesta puede ser perjudicial; por ello se requiere de mecanismos de control intrínsecos al sistema inmunológico, como los linfocitos Treg. Estos linfocitos están encargados de prevenir el daño inmunopatológico, aunque al mismo tiempo pueden interferir con los procesos encargados de erradicar el patógeno. En la infección activa de tuberculosis se han observado niveles elevados de linfocitos $CD4^+CD25^+$ y $CD4^+$ $CD25^{high}$, en particular en el pulmón afectado. En consonancia con estos hallazgos, también se ha detectado un porcentaje elevado de linfocitos T $CD4^+CD25^{high}$ circulantes, lo mismo que en los niveles de mRNA para FoxP3 en PBMC (por sus siglas en inglés *Peripheral Blood Mononuclear Cells*) en los pacientes tuberculosos, con una presencia aún mayor en los sitios de inflamación activa y daño tisular.

También existen demostraciones en las que la depleción de linfocitos Treg $CD25^{high}$ está relacionada con un aumento de los linfocitos T secretores de IFN-γ, lo cual deja en claro su función reguladora que interfiere con los mecanismos de control de la infección tuberculosa. Se ha observado que la IL-10 puede interferir con la diferenciación de los linfocitos Th *naïve* hacia Th1 productores de IFN-γ mediante un efecto sobre las células dendríticas; de igual forma, la IL-10 es capaz de inhibir la función de los macrófagos al impedir el procesamiento de las micobacterias.

La compleja trama de mecanismos inmunológicos que subyacen en la evolución de esta patología también implica la generación de un desbalance inmunoendocrino de los pacientes, que se caracteriza por elevados niveles en la circulación de IFN-γ, IL-6, prolactina, hormonas tiroideas y cortisol, así como por una disminución de los niveles de testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y leptina. Este diálogo entre el sistema inmunológico y el neuroendocrino impacta de modo desfavorable sobre los mecanismos defensivos de los pacientes y favorece la progresión de la enfermedad, en particular con el estado de consunción de los enfermos y el deterioro de su respuesta inmunológica. El análisis de los efectos *in vitro* de los esteroides adrenales sobre la respuesta inmunológica demuestra que los pacientes con tuberculosis presentan una inhibición del cortisol en la linfoproliferación y la producción de IFN-γ, en tanto que la DHEA es capaz de suprimir la síntesis de TGF-β. Por otra parte, se ha observado que los sobrenadantes de cultivos de los PBMC de los enfermos tuberculosos estimuladas con *M. tuberculosis* inhiben la secreción de DHEA por células adrenales humanas, efecto que se revierte en parte por la neutralización de TGF-β. Este trastorno en la producción de DHEA no deja de tener consecuencias adversas, ya que dicho esteroide favorece el establecimiento de una respuesta tipo Th1. Por otro lado, la presencia de niveles elevados de TGF-β es más preponderante en los pacientes con formas progresivas de la enfermedad, lo mismo en los niveles circulatorios que en la producción *in vitro* por PBMC.

Como patógeno altamente eficiente, *M. tuberculosis* ha desarrollado una serie de estrategias de evasión que involucran distintos pasos de la respuesta defensiva y que se resumen en seguida. Por un lado, la micobacteria produce glucolípidos y factores proteínicos que detienen la fusión del fagosoma con el lisosoma y su posterior maduración en los macrófagos, para así evitar el efecto deletéreo lisosomal. Los componentes de la pared micobacteriana parecen jugar un papel crucial en esta detención. El lipoarabinomanano y dimicolato de trehalosa estarían involucrados en este proceso que, en definitiva, les permite persistir dentro de los macrófagos.

También se ha comprobado que *M. tuberculosis* utiliza una subunidad de una alquil hidroperóxido reductasa, la cual le permite reducir peroxinitrito a nitrito y prevenir la oxidación de su DNA, así como de los lípidos y proteínas. El bacilo también sintetiza enzimas (p. ej., catalasa, el complejo peroxidasa reductasa y superóxido dismutasa) que neutralizan a los ROS, un hecho que es facilitado porque poseen una gruesa pared celular rica en ácidos micólicos, lipoarabinomanano y glicolípido fenólico-1. Asimismo, estas bacterias pueden elaborar compuestos antioxidantes que preservan un ambiente reductor en el citoplasma.

M. tuberculosis puede unirse a moléculas de adhesión intercelular de las células dendríticas y el receptor de manosa, lo cual induce la expresión de IL-10 y de otras citocinas antiinflamatorias, por ejemplo IL-4 e IL-13, a la vez que previene la expresión de IL-12 y las respuestas Th1.

Otras estrategias de evasión apuntan a una interferencia con el procesamiento y la presentación de los antígenos. En este sentido, el bacilo induce una menor expresión o bien un secuestro intracelular de moléculas MHC II sobre las APC, al mismo tiempo que ocasiona un defecto en la unión de los péptidos e impide la señalización por parte del IFN-γ. Al respecto se sabe que el lipoarabinomanano, dimicolato de trehalosa y una lipoproteína de 19 kDa inhiben la expresión de genes inducibles por IFN-γ, incluidos aquellos involucrados en el procesamiento y presentación antigénica.

Asimismo, se ha observado que la infección de las células dendríticas con *M. tuberculosis* altera su proceso de maduración, con lo que se ralentiza el desarrollo de la respuesta adaptativa específica en el pulmón. La apoptosis, que representa una buena estrategia para erradicar las células infectadas, puede

booksmedicos.org

ser inhibida por el bacilo, que a la vez promueve la necrosis, y, de ese modo, preserva un ambiente ventajoso para su crecimiento, puesto que logra seguir infectando otras poblaciones celulares.

En definitiva, resulta claro que la TB constituye un modelo natural en el cual los procesos esenciales empleados para mantener la homeostasis y las estrategias defensivas exitosas terminan siendo perjudiciales cuando la infección no se resuelve y se torna crónica. Tales trastornos no sólo afectan los mecanismos de contención, sino también la comunicación neuroinmunoendocrina para ensombrecer aún más el curso mórbido de la enfermedad. En la Figura 23-2 se muestra una síntesis de estos aspectos.

Aplicaciones clínicas de nuevos tratamientos

Se han desarrollado estrategias de inmunomodulación para el tratamiento de las patologías infecciosas, las cuales abarcan un amplio espectro, ya que en algunos casos es necesario potenciar los mecanismos defensivos hacia el patógeno, mientras que en otros la intervención debe dirigirse a limitar la respuesta inmunológica cuya exacerbación puede ocasionar daño a los tejidos del hospedero (véase Figura 23-3).

Entre las estrategias más significativas destacan las que se relacionan con el reconocimiento de los componentes microbianos por los TLR, que inician la activación de la respuesta innata e inflamatoria, al tiempo que inducen la maduración de las células dendríticas y la respuesta de los linfocitos Th. Al respecto, el estudio de los agonistas y antagonistas de los TLR, así como de los inhibidores de las vías de señalización por TLR, en la actualidad son ensayados para su potencial aplicación terapéutica. Se ha descrito que un agonista de TLR, el monofosforil lípido A, desempeña una importante acción como adyuvante en las vacunas.

El factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF) es utilizado desde hace tiempo como una herramienta efectiva para estimular la producción de PMN en los pacientes con neoplasias sometidos a quimioterapia. Asimismo, esta citocina también posibilita que las células madre hematopoyéticas se movilicen desde la médula ósea hacia la sangre. Dicha propiedad amplía sustancialmente su rango de aplicación clínica, ya que la administración de G-CSF al momento de efectuar un trasplante de médula permite obtener un número adecuado de células hematopoyéticas, lo cual reduce el tiempo requerido para restaurar el número de PMN y plaquetas. Esto hace evidente el inconveniente de los grandes volúmenes de células hematopoyéticas autólogas y alogénicas de médula ósea que debían recolectarse bajo anestesia general.

En este mismo sentido, estudios experimentales sugieren que las citocinas IL-4/IL-13 pueden modular la calidad y el funcionamiento de los linfocitos Tc antígeno específicos en procedimientos de inmunización. Al parecer, una inhibición transitoria de IL-4 y/o IL-13 al momento de la vacunación da lugar a una inmunidad sostenida y de alta calidad por los linfocitos Tc, con lo cual se podría conseguir una mejor protección hacia los patógenos que ingresan a través de las mucosas.

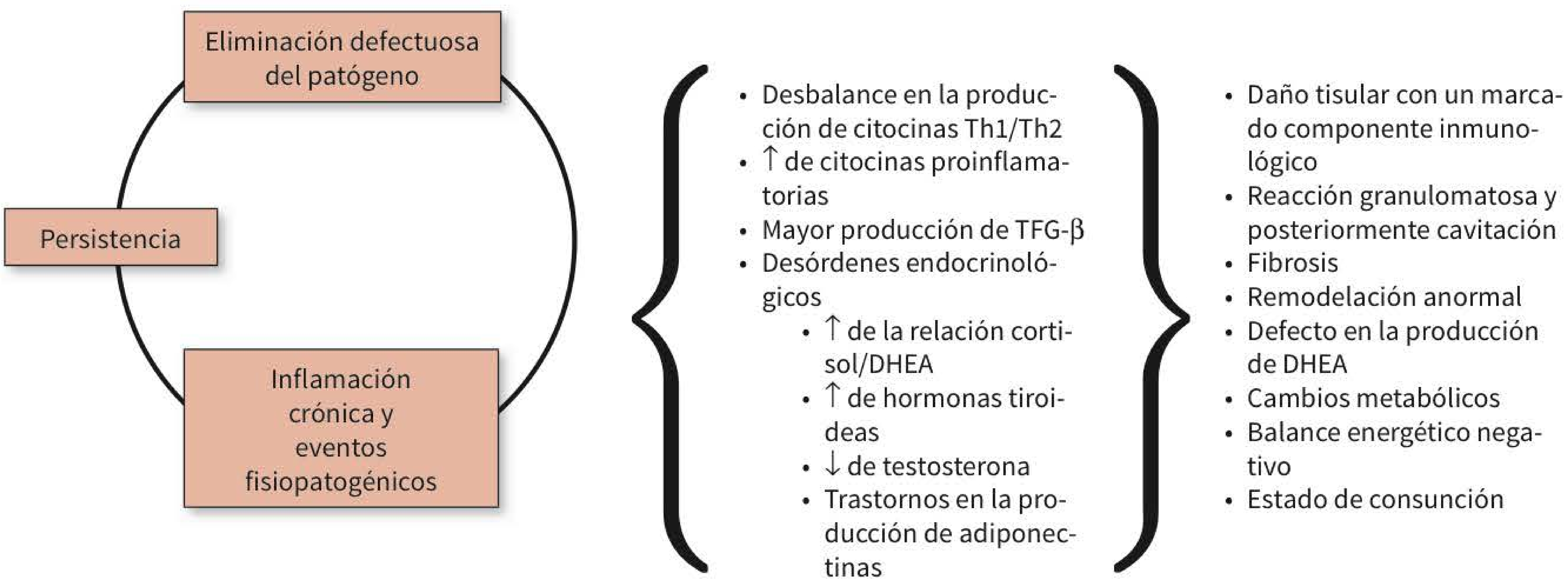


Figura 23-2. Procesos fisiopatológicos subyacentes en la tuberculosis pulmonar
La incapacidad del hospedero para eliminar la micobacteria da lugar a un proceso crónico con un importante grado de inflamación, donde los mismos procesos defensivos terminan generando fenómenos fisiopatológicos, que dificultan aún más el montaje de una respuesta adecuada hacia la micobacteria como así también el control de la flogosis.

booksmedicos.org

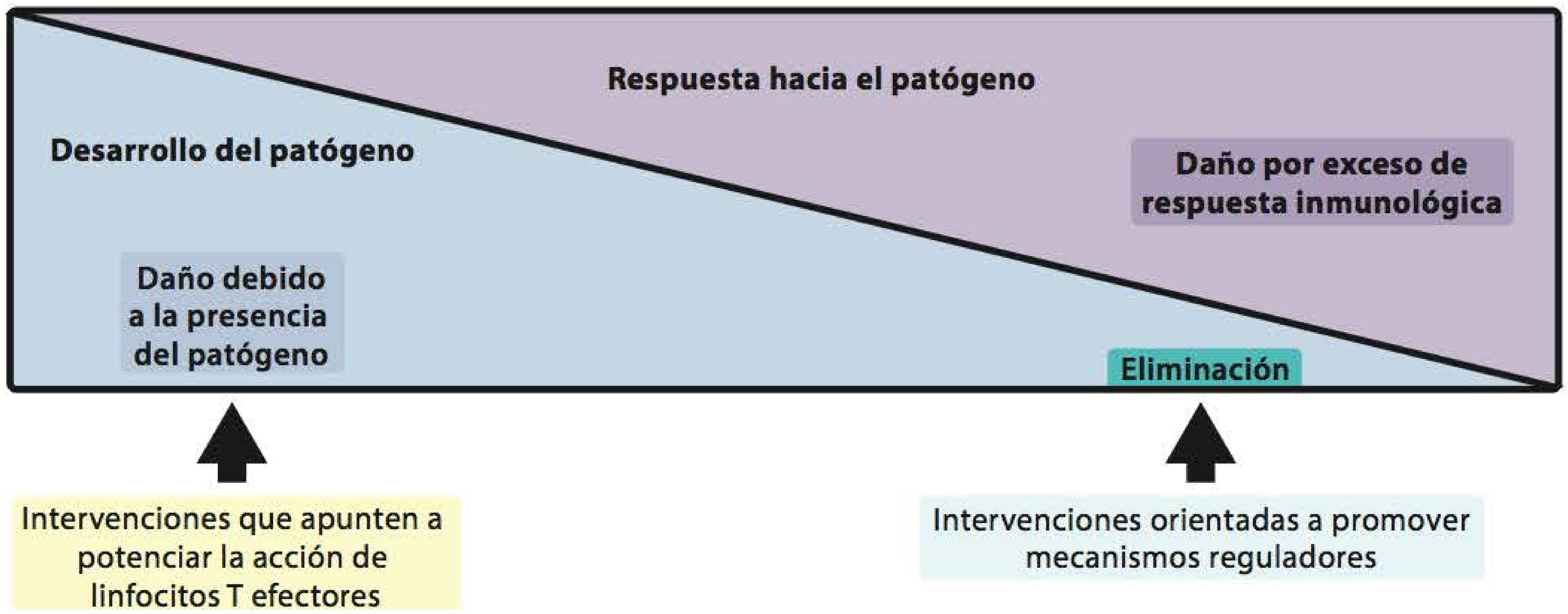


Figura 23-3. Potenciales estrategias de terapias inmunológicas adyuvantes en enfermedades infecciosas
En términos generales, el desarrollo de estrategias de inmunomodulación para el tratamiento de las patologías infecciosas, se mueve en un espectro donde en un extremo se ubica la necesidad de potenciar la resistencia al patógeno, mientras que en el otro polo las pautas de intervención deberían estar orientadas a delimitar una respuesta inmunológica que finalmente es nociva para los tejidos del hospedero.

Resumen

El sistema inmunológico adaptativo pone en juego distintos mecanismos para la resistencia ante las infecciones bacterianas, entre éstos la respuesta a las bacterias extracelulares. En tal caso, las acciones tenderán a eliminar los microbios y neutralizar las sustancias tóxicas que éstos producen. Dado que estas bacterias no residen dentro de las células y las toxinas, ejercen su acción ya sea en el mismo sitio o viajando a través de la sangre, la inmunidad humoral es un elemento primordial de la respuesta protectora. Así, las células $CD4^+$ específicas para el antígeno dirigen, a su vez, la expansión y diferenciación de linfocitos B, con la consecuente producción de anticuerpos y sus distintos isotipos. Las inmunoglobulinas específicas confieren protección hacia este tipo de infecciones mediante cuatro tipos de acciones: la producción de anticuerpos IgG opsonizantes que favorecen la fagocitosis del patógeno por parte de los monocitos, macrófagos y PMN; la neutralización de exotoxinas, lo que impide que éstas interactúen con las células blanco; la inhibición de la adherencia a las células epiteliales, y la activación de la vía clásica del complemento por IgG e IgM.

Las bacterias de vida intracelular pueden infectar las células fagocíticas, pero también otros tipos de células. Las células fagocíticas profesionales (monocitos/macrófagos) proceden a la destrucción bacteriana por medio de la producción de sustancias tóxicas (metabolitos intermedios del oxígeno y el nitrógeno). La activación de los macrófagos se logra a través de citocinas producidas por diferentes tipos celulares, como las células NK y los linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$, que sintetizan IFN-γ, y los mismos macrófagos productores de TNF-α. Muchas células infectadas pueden activar el programa de muerte celular y los restos apoptóticos serán después fagocitados por macrófagos y DC (eferocitosis), lo cual permite presentar antígenos bacterianos a los linfocitos Tc específicos en el contexto molecular del MHC I. Estos linfocitos Tc son efectivos para eliminar macrófagos u otras células infectadas, ya sea por la vía de la secreción de perforinas y granzimas, o por la inducción de apoptosis mediante la interacción Fas-FasL. Tras una nueva ronda de eferocitosis a cargo de las células no infectadas (macrófagos y DC), dicho material será degradado. En definitiva, la contención de patógenos intracelulares se sustenta en la acción mancomunada de células fagocíticas/presentadoras de antígenos, linfocitos CD4 y CD8 positivos.

Lecturas sugeridas

Barth K, Remick DG, Genco CA. Disruption of immune regulation by microbial pathogens and resulting chronic inflammation. *Journal of Cellular Physiology*. 2013;228(7):1413-22.

Castañeda E, Agudelo CI, De Antonio R, Rosselli D, Calderón C, Ortega-Barria E, *et al*. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis, 1990-2010. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12:124.

Dockrell DH, Whyte MKB, Mitchell TJ. Pneumococcal pneumonia. Mechanisms of infection and resolution. *Chest*. 2012;142(2):482-91.

Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(9):e300.

Kara EE, Comerford I, Fenix KA, Bastow CR, Gregor CE, McKenzie DR, *et al*. Tailored immune responses: novel effector helper T cell subsets in protective immunity. *PLoS Pathogens*. 2014;10(2): e1003905.

Okumura CYM, Nizet V. Subterfuge and sabotage: evasion of host innate defenses by invasive Gram-positive bacterial pathogens. *Annual Review of Microbiology*. 2014;68:439-58.

booksmedicos.org

Capítulo 24

Respuesta inmunológica a virus

Alejandro Sánchez González • Miguel Ángel Becerril García

Introducción

Contenido del capítulo

El papel del interferón durante las infecciones virales
Mecanismos de reconocimiento viral
Papel de las células dendríticas y macrófagos durante infecciones virales
Respuesta inmunológica humoral a virus
Mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica
Modulación viral de la respuesta inmunológica
Vacunación
Lecturas sugeridas

Las infecciones virales constituyen una de las principales preocupaciones de salud en el mundo, ya sea por la aparición recurrente de brotes infectivos estacionales o debido a los brotes epidémicos causados por nuevas cepas virales. Con el propósito de tratar de disminuir el impacto de las enfermedades virales y generar estrategias efectivas de control, se han conformado grupos multidisciplinarios integrados por investigadores, médicos, sociólogos, epidemiólogos y empresas farmacéuticas, entre otros. El conocimiento obtenido de esa forma ha hecho posible el avance de medidas efectivas para la prevención y el tratamiento de las enfermedades virales; por ejemplo, el desarrollo de vacunas, que en algunos casos han resultado muy efectivas. Sin embargo, el surgimiento constante de nuevas cepas (ante las que las vacunas existentes resultan inefectivas) conlleva la necesidad de continuar el estudio de la biología de los grupos virales y del papel del hospedero en la infección.

Desde el punto de vista evolutivo, existe un equilibrio en la naturaleza entre los virus y las respuestas protectoras que son capaces de inducir en su hospedero. Un virus que es fuerte inductor de moléculas protectoras, como el interferón, se propagará mal y será muy susceptible a las acciones antivirales del hospedero; en contraparte, si la replicación del virus es muy eficiente y el hospedero es incapaz de controlar la infección, el virus eliminará a su huésped. Por ello, los virus más exitosos son aquellos que inducen una respuesta moderada o baja en el hospedero y, de esta forma, perpetúan su presencia a lo largo del tiempo.

El papel del interferón durante las infecciones virales

Los interferones son citocinas cuyo nombre fue atribuido originalmente por su capacidad para inhibir la replicación de diversos tipos de virus tanto *in vitro* como *in vivo*; luego se demostró que también tienen efectos pleiotrópicos en muchos aspectos de la fisiología celular. Los interferones se clasifican en dos grandes superfamilias: interferones tipo I e interferones tipo II; ambas superfamilias actúan por medio de receptores de membrana, aunque no guardan relación estructural entre ellas. La superfamilia de los interferones tipo I se encuentra conformada por el IFN-α, IFN-β, IFN-ω, IFN-λ y

booksmedicos.org

IFN-τ; mientras que la superfamilia de los interferones tipo II sólo está conformada por el IFN-γ.

Los interferones tipo I son polipéptidos secretados por células infectadas y pueden desempeñar diversas funciones: a) inducen, en las células adyacentes a la infección, un estado intrínseco antiviral que limita la diseminación de los patógenos virales; b) participan en la maduración de las APC (del inglés *Antigen Presenting cell* o células presentadoras de antígenos) y en la producción de citocinas y quimiocinas por parte de las células de la respuesta inmunológica innata y c) favorecen la producción de anticuerpos y amplifican la función de los linfocitos T efectores en la respuesta inmunológica adaptativa.

Diversos componentes virales pueden inducir (lo mismo a nivel de receptores celulares que a nivel genético) que se active la producción de interferones. En particular, se sabe que el RNA viral de doble cadena es capaz de inducir la producción de IFN-β al activar factores de transcripción. Las vías de inducción de interferones tipo I pueden diferir durante las fases iniciales de la activación celular, pero, por último, convergen en las mismas regiones reguladoras de los genes que promueven su transcripción. Por ejemplo, el promotor de IFN-β está constituido por varios elementos y proteínas que regulan positiva o negativamente la transcripción.

Cuando las células se encuentran en reposo, los genes encargados de la transcripción de IFN-β están apagados y ocupados por proteínas que regulan de modo negativo su transcripción; una vez que las células están infectadas por virus, estos elementos son reemplazados por proteínas de regulación positiva que favorecen la transcripción del gen de IFN-β. En respuesta a la presencia de genoma viral, las células producen y secretan interferones tipo I luego de la activación de factores de transcripción, como NF-κB, mediante la vía de señalización de la proteína cinasa R (PKR), o tras la activación de IRF3 (del inglés *Interferon Regulatory Factor 3*, o factor regulador del interferón 3) o por medio de la vía de señalización de RIG-1 (del inglés *Retinoic-Acid Inducible Protein 1*, o proteína 1 inducible por ácido retinoico).

Los interferones tipo I se unen a receptores específicos de la membrana y, a través de la vía JAK-1/STAT1/2, se activan factores de transcripción que favorecen que se transcriban los ISRE (del inglés *Interferon Stimulated Response Element*, o elementos de respuesta estimulados por interferón). La consecuencia es la síntesis de moléculas con actividad antiviral; por ejemplo, IRF3/7, Mx, p56, PKR y RIG-1.

Una vez secretados, los interferones pueden inducir la síntesis de gran variedad de moléculas de naturaleza proteínica, como enzimas, proteínas de señalización, quimiocinas, proteínas involucradas en la presentación de antígenos, factores de transcripción, proteínas de choque térmico y proteínas apoptóticas. Varias de estas proteínas cuentan con actividad antiviral; es el caso de las 2'-5' oligoadenilato [2-5 (A)] sintetasas, que son inducidas por la presencia de RNA viral de doble cadena y favorecen la activación de la RNasa L. Ésta se dimeriza y adquiere la capacidad de degradar al RNA (tanto viral como celular), lo que conlleva a la apoptosis de las células infectadas.

La PKR se activa por la presencia de interferón y RNA de doble cadena, que inducen su dimerización y posterior autofosforilación. Cuando se activa, la PKR fosforila el factor de iniciación eIF-2. Así, inhibe la síntesis de proteínas, lo mismo celulares que virales, por lo que la célula entra en apoptosis. La p56 es una proteína que se produce en respuesta a la presencia de interferón y RNA viral de doble cadena, e inhibe la síntesis de proteínas al unirse al factor eIF-3. La proteína Mx es miembro de las familias de la dinaminas y GTPasas grandes; su producción es inducida por interferón y cuenta con actividad antiviral contra el virus de la influenza. Los IRF 3 y 7 son miembros de la familia de los IRF; se activan por infecciones virales que producen su fosforilación y translocación hacia el núcleo.

Los efectos antivirales de los interferones son mediados ya sea por los componentes del sistema inmunológico o por las vías intracelulares antivirales. Estos efectos favorecen la producción de moléculas que pueden inhibir uno o varios puntos del ciclo de replicación de los virus (efecto acumulativo), como la penetración de los virus a la célula del hospedero, la transcripción del mRNA, la síntesis de proteínas, la replicación del genoma, el ensamble y la liberación de los viriones.

Mecanismos de reconocimiento viral

Uno de los primeros aspectos que determina el desenlace de la interacción del virus con el hospedero es el contacto entre las células del sistema inmunológico y la partícula viral, ya que, de acuerdo con el resultado de éste, se llegará al establecimiento o la resolución de la infección. La complejidad de dicha interacción es provocada por diversos factores del virus y del hospedero. Las células del sistema inmunológico han adquirido mecanismos complejos, con los cuales son capaces de reconocer las partículas virales y establecer una respuesta antiviral que permite la resolución de la infección. Sin embargo, muchos grupos de virus han desarrollado mecanismos que les permiten evadir tal reconocimiento y, así, replicarse y continuar la infección.

booksmedicos.org

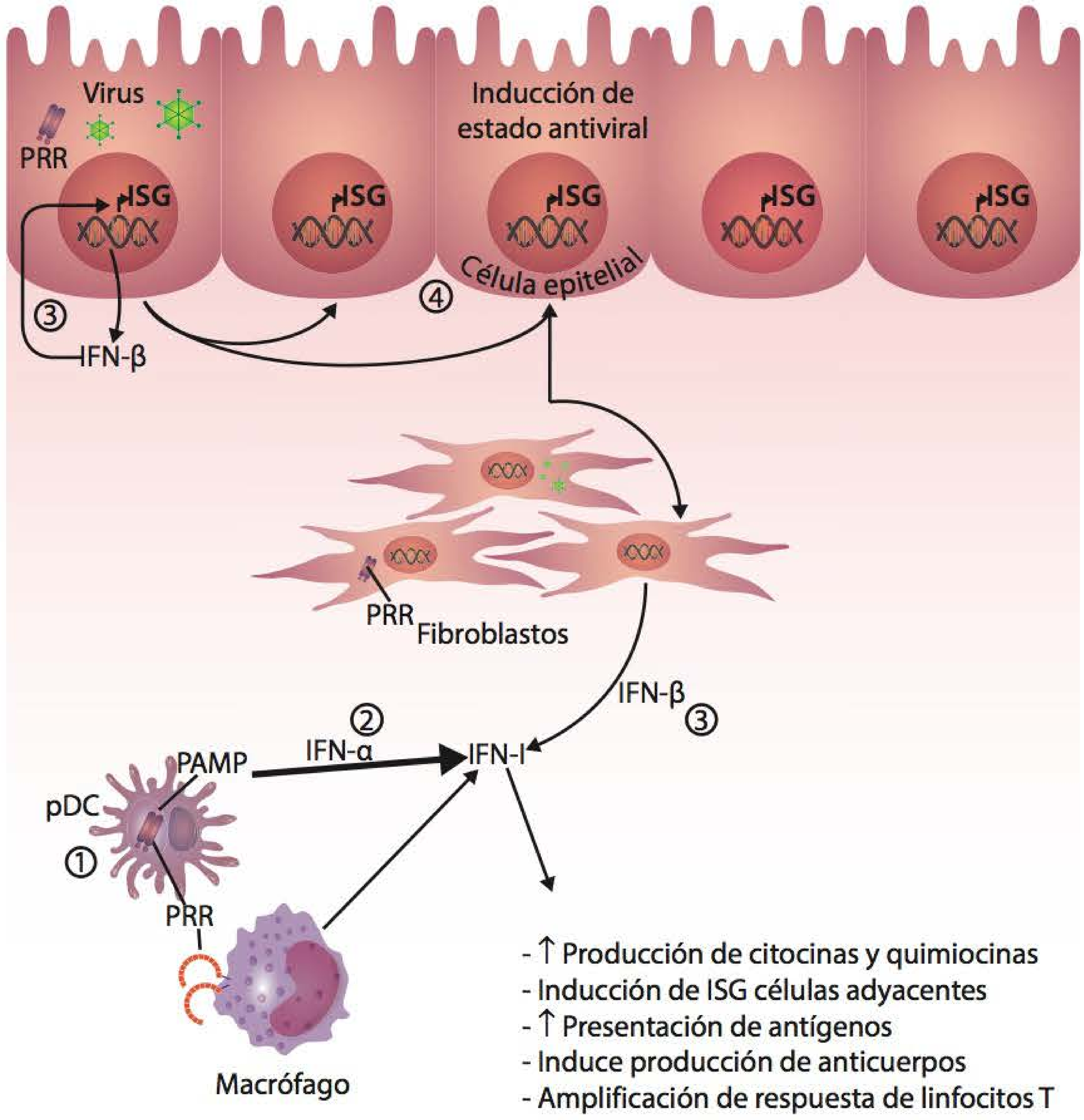


Figura 24-1. Participación de los interferones tipo I en la respuesta inmunológica innata y la adaptativa 1. Las células de la respuesta inmunológica innata, como macrófagos y células dendríticas, producen interferones tipo I (IFN I) luego de reconocer patógenos mediante los receptores de reconocimiento de patrones (PRR). 2. Las células dendríticas plasmacitoides (pDC) producen, en particular, grandes cantidades de IFN I. 3. Mientras que otras células (p. ej., los fibroblastos y las células epiteliales) producen predominantemente IFN-β. 4. Tanto en las células infectadas como en las células vecinas, los IFN I inducen la expresión de proteínas estimuladas por IFN (ISG) con actividad antiviral. Las células de respuesta inmunológica innata responden incrementando la presentación antigénica y la producción de citocinas y quimiocinas. Los IFN I también influyen en la respuesta inmune adaptativa, ya que pueden favorecer el aumento de producción de anticuerpos por las células plasmáticas, además de que amplifican la respuesta efectora de los linfocitos T.

Cabe mencionar que algunos virus incluso son capaces de utilizar las moléculas del sistema inmunológico a su favor, lo que suele ocasionar el agravamiento del cuadro clínico presentado por el paciente.

Hasta el momento se identifican tres fases en las que el sistema inmunológico reconoce moléculas de origen viral: a) contacto y entrada de los virus a su célula blanco; b) liberación del genoma viral e inicio de la replicación para generar nuevos genomas virales en el citoplasma o el núcleo de la célula infectada y c) ensamblaje y liberación de nuevos viriones. Es importante mencionar que las fases anteriores son miras a seguir para el desarrollo de nuevos fármacos antivirales y vacunas.

El establecimiento de una respuesta inmunológica protectora contra virus es un proceso complejo, ya que (al ser patógenos intracelulares) los virus pueden evadir la respuesta inmunológica celular y humoral una vez que penetran en su célula blanco. Sin embargo, la célula posee mecanismos que incrementan su capacidad de reconocer patógenos, lo que permite que los identifique en diferentes localizaciones celulares. El reconocimiento de los PAMP (del inglés *Pathogen Associated Molecular Patterns*, o patrones moleculares asociados a patógenos), por medio de los PRR (del inglés *Pattern Recognition Receptors*, o receptores de reconocimiento de patrones) ha sido un campo muy estudiado. En particular, se ha encontrado que el TLR-3 es capaz de reconocer al RNA de doble cadena que se encuentra en los reovirus, mientras que el heterodímero conformado por el TLR-7 y el TLR-8 reconoce al RNA de cadena sencilla presente en los coronavirus, togavirus, arenavirus y el retrovirusal interior de los endosomas. Además, se sabe que el TLR-9 es capaz de reconocer genomas de DNA de herpesvirus, adenovirus y hepadnavirus en el citoplasma celular para establecer una respuesta antiviral.

Reconocimiento de RNA viral por receptores intracelulares

Cuando se libera el genoma viral en el citoplasma para ser transportado hacia el núcleo (o bien si el propósito es comenzar ahí mismo su replicación), este genoma puede ser reconocido por PRR intracelulares que eliminan o restringen la infección. Es importante mencionar que se han descrito moléculas específicas que permiten el reconocimiento diferencial de genomas de RNA o DNA. El reconocimiento de genomas de RNA se lleva a cabo por moléculas pertenecientes a los RLR (del inglés *RIG-1-Like Receptors*); estos RLR son capaces de iniciar una respuesta de interferones tipo I caracterizada por altas dosis de IFN-α e IFN-β, lo mismo que por altas cantidades de citocinas proinflamatorias en los pacientes infectados (Figura 24-1). Hoy en día se han descrito tres receptores pertenecientes a dicha familia:

a) RIG-1, que reconoce segmentos cortos de cadena sencilla o doble de RNA que son característicos de los virus de influenza A, virus Sendai, rotavirus y flavivirus.

booksmedicos.org

b) MDA5 (por sus siglas en inglés *Melanome Differentiation-Associated Protein 5*), que reconoce segmentos largos de RNA de doble cadena, que se encuentran en arenavirus y cardiovirus.
c) Receptor LGBP2 (por sus siglas en inglés *Laboratory of Genetics and Physiology 2*, denominado así por el sitio donde fue caracterizado el receptor), que posee la función de potenciar la respuesta inmunológica de los otros dos receptores de la familia.

La vía general de activación que desencadenan el RIG-1 y la MDA5 para establecer un estado antiviral en la célula implica la interacción con la proteína MAVS (del inglés *Mitocondrial Antiviral-Signaling Protein*, o molécula adaptadora mitocondrial), también conocida como IPS-1, VISA o Cardiff. La MAVS activa las vías de fosforilación TBK1/IKK-ε e IKK-α/β/γ. La TBK-1 fosforila y activa al IRF3, lo que promueve la activación de los genes nucleares de IFN-α e IFN-β. La secreción de ambos tipos de interferones actúa de forma autocrina y paracrina para limitar la infección viral hacia las células vecinas, al promover la dimerización en la membrana celular de los receptores IFNAR 1 y 2. Por reacciones de fosforilación, éstos activan las vías JAK-STAT e IRF9, lo que promueve la activación de los ISG (del inglés *Interferon-Stimulated Genes*, o genes estimulados por interferón, [Figura 24-1]).

Los ISG son más de 100 con función antiviral cuyos productos aún no han sido caracterizados por completo, aunque se piensa que son proteínas capaces de inhibir la replicación viral en todas sus fases. Además, el complejo IKK-α/β/γ promueve la activación del NF-κB y, con ello, la transcripción de diversos genes proinflamatorios. Por otra parte, LGBP2 también interactúa con el RNA viral; sin embargo, es incapaz de comenzar cualquier tipo de señalización, pues carece de los dominios necesarios. Por ello, hasta el momento su función se asocia a la regulación de las vías mediadas por RIG-1 y MDA5.

El reconocimiento de RNA viral también se da al interior de los endosomas mediados por el TLR-3, que promueve el reclutamiento del TRIF (del inglés *TIR-domain-containing adapter-inducing IFN-β*, o proteína adaptadora que contiene un dominio TIR inductora de IFN-β); éste puede promover la activación de las vías TBK e IRF3 y 7.

Reconocimiento de DNA viral por receptores celulares

El reconocimiento de genomas de los DNA virus, que culmina en la expresión de interferones, sucede de forma similar al proceso anterior. Se describió que el genoma bicatenario de varias especies de herpesvirus, hepadnavirus y papilomavirus es reconocido por medio de receptores de DNA presentes en el citoplasma, que tienen la capacidad de reconocer distintos tipos de DNA durante la replicación viral. El DNA no metilado presente en los virus de esta familia puede ser reconocido en el interior de endosomas por TLR-9 y produce el reclutamiento de la MyD88, la cual (mediante reacciones de fosforilación) activa el complejo IRAK-TRAF6 y luego el IRF3/IRF7, lo que favorece la transcripción de los genes de IFN-α e IFN-β. De forma simultánea, la activación del complejo IRAK-TRAF6 promueve la activación del NF-κB y la secreción de citosinas proinflamatorias.

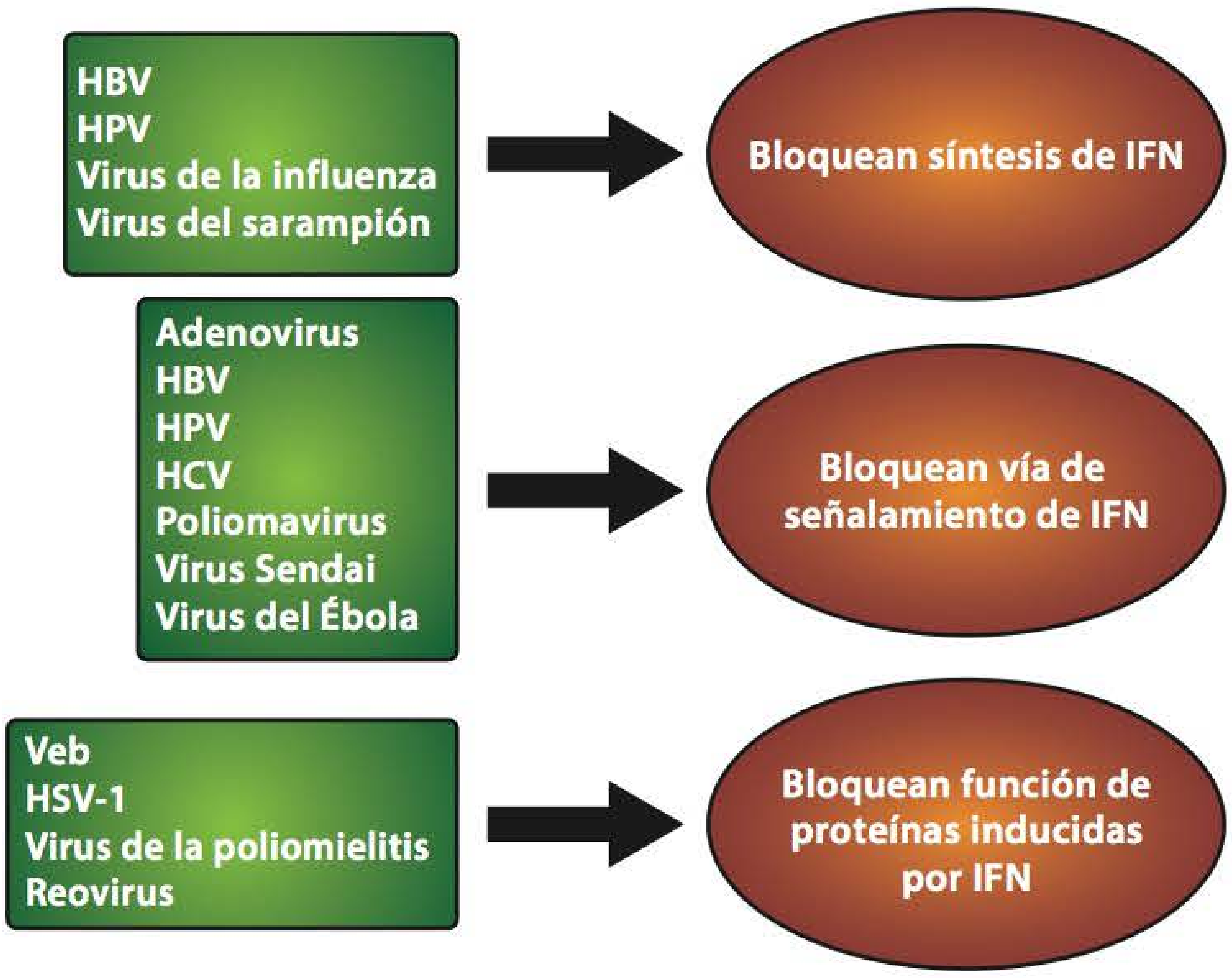


Figura 24-2. Interferencia viral con el sistema de interferón (IFN)
Se han descrito al menos 3 formas mediante las cuales los virus pueden inhibir las funciones del sistema de interferón: a) bloqueando la síntesis de interferón, b) bloqueando la vía de señalamiento de interferón y c) bloqueando la función de las proteínas inducidas por interferón.

En los DNA virus que no se internalizan por endocitosis hay varios receptores citoplasmáticos con capacidad para reconocer DNA; se describió que el DNA no metilado puede ser reconocido en el citoplasma por la familia de las helicasas de RNADExD/H-box, que incluye al DHX9, DHX36 y DDX41. Cuando son estimulados, el DHX9 y DHX36 interactúan con la MyD88, la cual activa al IRF7 y NF-κB. Éste induce la producción de IFN-α, IFN-β y citosinas proinflamatorias. Se observó que el DDX41 reconoce DNA bicatenario citoplasmático y su activación estimula al mediador de la activación del IRF3, activador clave para la expresión de interferones tipo I. Otras moléculas capaces de reconocer DNA bicatenario en el citoplasma, cuya señalización promueve la transcripción de genes de interferón tipo I, son el DLM-1 o DAI (del inglés *DNA-Dependent Activator of Interferon-Regulatory Factor*, o activador dependiente de DNA del factor regulador de interferón) y la cGAS (del inglés *Cyclic GMP-AMP Synthase*, o sintasa de GMP-AMP

booksmedicos.org

cíclico). El DAI activa la vía TBK1-IRF3, en tanto que la vía de cGAS es activada por DNA bicatenario y promueve la transcripción de monofosfato de adenosina y guanosina cíclica (cGAMP), la cual se une y activa a STING e induce la transcripción de IFF-β.

Existen otros complejos proteínicos capaces de activar a STING o IRF3 al reconocer DNA bicatenario presente en las partículas virales. Entre éstos se encuentran los conformados por la proteína Ku70 y la proteína Ku80; otro ejemplo son los complejos conformados por la subunidad catalítica DNA-PKC y la DNA-PK. La observación de que la Ku70, por sí sola, es capaz de reconocer DNA al activar el complejo IRF7/IRF1 para producir IFNλ1 ha provocado particular interés. También se reportó que el sensor de daño al DNA conocido como MRE11 (del inglés *Meiotic Recombination 11 Homologue A*, u homólogo A de recombinación meiótica 11) puede reconocer DNA intracelular y activar la transcripción de interferones mediada por la vía STING/IRF3. El sensor denominado LRRFIP1 (del inglés *Leucine-Rich Repeat Flightless Interacting Protein 1*) media la inducción de interferones tipo 1, al reconocer DNA bicatenario y promover la fosforilación del factor de transcripción dependiente de β-catenina que interactúa con IRF3. Es sorprendente el descubrimiento de la función de sensor citoplasmático de DNA que se encontró en las moléculas de RNA polimerasa III, presentes en las células. Se observó que al interactuar con DNA bicatenario inicia la transcripción de zonas de DNA ricas en los nucleótidos adenina-timina (A-T) a RNA bicatenario, que es reconocido por los receptores citoplasmáticos para RNA RIG-1/MDA5, lo que promueve la transcripción de IFN-α y IFN-β (véase Figura 24-1).

Por último, otro mecanismo de la respuesta inmunológica contra virus implica la activación del inflamasoma en células infectadas con DNA viral. Los inflamasomas son complejos multiproteínicos que controlan el inicio de la inflamación mediada por la activación de caspasa-1 y la maduración de las IL-1β e IL-18 en respuesta a infecciones. La formación de dichos complejos proteínicos está mediada por diferentes intermediarios que permiten su clasificación; sin embargo, se describió que los inflamasomas pertenecientes a la familia de los NLR (del inglés *NOD-like Receptors*, o receptores con dominios similares a las moléculas de oligomerización de unión a nucleótidos) poseen un papel predominante en el reconocimiento viral. Entre éstos, se refirió que las proteínas con dominios de unión a pirinas en su estructura (como el NLRP3 y la proteína humana IFI16) poseen un papel predominante en la formación de inflamasomas en respuesta a infecciones contra el virus del herpes y de Epstein-Barr. Se encontró que el NLRP3 detecta DNA viral en el citoplasma para formar inflamasomas en este sitio, mientras que la detección de DNA viral en el núcleo por la IFI16 promueve la translocación de este complejo hacia el citoplasma, donde interactúa con la molécula adaptadora ASC para formar y activar el inflamasoma.

Mecanismos celulares para inhibir la liberación de viriones

La fase final de la infección viral implica el ensamblado y liberación de las nuevas partículas virales de la célula infectada. Este proceso, por lo regular, sucede en zonas muy próximas de la membrana externa y se reportan mecanismos celulares cuya función es limitarlo o inhibirlo. El antígeno BST-2 (del inglés *Bone Marrow Stromal Antigen 2*, o antígeno 2 de células estromales de médula ósea), también conocido como CD137 o teterina, es inducido por la respuesta a interferón que se une directamente a las partículas virales formadas por completo al interior de la membrana de las células que lo expresan, lo que impide su liberación. Hasta el momento, se encontró que esta proteína es expresada en forma activa en respuesta a la infección por virus envueltos de las familias de herpesvirus, retrovirus, filovirus y arenavirus. La teterina posee una topología particular que le permite interactuar de manera específica con las membranas, tanto de la célula como de los viriones, y simultáneamente con la maquinaria de endocitosis-degradación. El extremo amino de la proteína se ubica hacia el citoplasma, donde mediante su asociación con la ubiquitina ligasa BCA2 interactúa de modo directo con la maquinaria endocítica y dirige a los virus atrapados hacia los lisosomas, para que sean degradados. Por otro lado, su extremo carboxilo se encuentra modificado con un dominio de glucosil-fosfatidilinositol (GPI), que le permite integrarse en dominios membranales ricos en colesterol o *balsas lipídicas*. Las balsas lipídicas son el lugar primordial donde se ensamblan las nuevas partículas virales y se produce su gemación para infectar nuevas células. Aunque se desconoce la razón, se observó que, en algunos casos, las partículas virales no son degradadas, pero permanecen atrapadas al interior de la célula y restringen la infección.

La importancia de la teterina en la respuesta antiviral es sustentada por estudios que describen su presencia en membranas del trans-Golgi y en la membrana de vesículas endosomales tempranas y de reciclaje en células activadas con IFN-α y IFN-β, lo que indica que no se halla restringida en células infectadas.

Reconocimiento de virus por neutrófilos y células NK

Hasta el momento, no se ha comprendido con exactitud el papel de los polimorfonucleares (PMN), y en

booksmedicos.org

particular de los neutrófilos, en las infecciones virales. Quizá, la causa es la dificultad que conlleva el estudio de esta estirpe leucocitaria en los laboratorios debido a su vida media corta *ex vivo*. Por su función protectora, se ha propuesto que los neutrófilos principalmente llevan a cabo una función inmunomoduladora; sin embargo, su activación exacerbada contribuye a la patogenia de la enfermedad. En este sentido, se cree que los neutrófilos pueden limitar la infección al ser capaces de reconocer genomas virales, tanto de DNA como de RNA, mediante los TLR, lo cual permite generar un estado antiviral caracterizado por la secreción de IFN-α e IFN-β por los propios neutrófilos y otras células de la respuesta inmunológica. Dichas observaciones fueron confirmadas en pacientes infectados con virus de la influenza A; en tales casos, los neutrófilos poseen una función protectora al promover la activación de células dendríticas y linfocitos Tc por medio de la degranulación de sus productos y su capacidad para presentar antígeno, lo mismo que de la secreción de quimiocinas y citocinas con capacidad para atraer otras células del sistema inmunológico hacia los sitios de infección. Hace poco, se propuso la formación de NET (del inglés *Neutrophil Extracelular Traps*, o trampas extracelulares de neutrófilos) como un mecanismo que limita la dispersión viral. Estas estructuras, formadas a partir de la expulsión del material genético del neutrófilo *decorado* de gránulos líticos, permiten que las partículas virales sean atrapadas y eliminadas de manera local; no obstante, su función aún es tema de debate.

En sentido opuesto, algunos reportes indican un papel perjudicial de los neutrófilos en las infecciones virales. Se reportó el papel preponderante de dichas células en el desarrollo de neumonía en individuos infectados con el virus de influenza H1N1 o el virus sincitial respiratorio (RSV, por sus siglas en inglés). En tales casos, una excesiva secreción de gránulos líticos, producto de una hiperactivación de los PMN, promueve un incremento en la muerte celular de las células epiteliales del pulmón debido a la degranulación y la formación NET, lo cual agrava los síntomas de la enfermedad.

Los neutrófilos son las células más abundantes en circulación. Cuando se encuentran infectados con un virus, permiten su diseminación hacia otras regiones anatómicas. Se descubrió que los neutrófilos infectados con el virus del Nilo Occidental (WNV, por sus siglas en inglés) pueden diseminar la infección hacia el sistema nervioso central, mientras que los neutrófilos infectados con cepas de influenza H5N1 pueden encontrarse en la tráquea, el intestino, el bazo o la placenta. También se propuso que podrían ser responsables de la progresión de la infección de citomegalovirus (CMV). Además, se encontró que los neutrófilos representan un sitio permisivo para la replicación viral, ya que las cepas de WNV y H5N1, así como del virus de Epstein-Barr (EBV) son capaces de replicarse de manera efectiva en su interior; por lo tanto, los neutrófilos son responsables de las altas viremias observadas en los pacientes. Dichas indagaciones fueron sustentadas por modelos de laboratorio; en éstos, la eliminación selectiva de neutrófilos promovió un incremento de la sobrevida de ratones infectados, lo mismo que una marcada disminución de los niveles de virus en circulación y de daño en los tejidos.

Otra consecuencia perjudicial para el paciente es la neutropenia ocasionada por la infección viral. Ésta se observó en pacientes infectados con EBV y HIV, debido a que se inician procesos de apoptosis en neutrófilos a consecuencia de la integración del genoma viral en su núcleo celular. La neutropenia también se asocia con niveles reducidos de fagocitosis, migración y generación de ROS, y se ha relacionado con un aumento de la susceptibilidad a infecciones oportunistas.

Entre los principales tipos leucocitarios atraídos por los neutrófilos al sitio de infección, con el fin de responder a las infecciones virales, se encuentran las células dendríticas, los linfocitos T y las células NK. Las células NK se relacionan con una importante función en el establecimiento de estados antivirales en los pacientes, ya que reconocen las células infectadas y promueven su eliminación. En pacientes infectados con HBV, HPV, HSV o CMV se describió que las células NK poseen la capacidad de activarse al detectar la ausencia de moléculas MHC-I y promover la muerte de las células infectadas. Entre los mecanismos que llevan a cabo las células NK para producir la apoptosis en su célula blanco se encuentran la secreción de factores citotóxicos, como perforinas y granzimas, y la expresión de ligandos de muerte extracelular (p. ej., TNF y TRAIL).

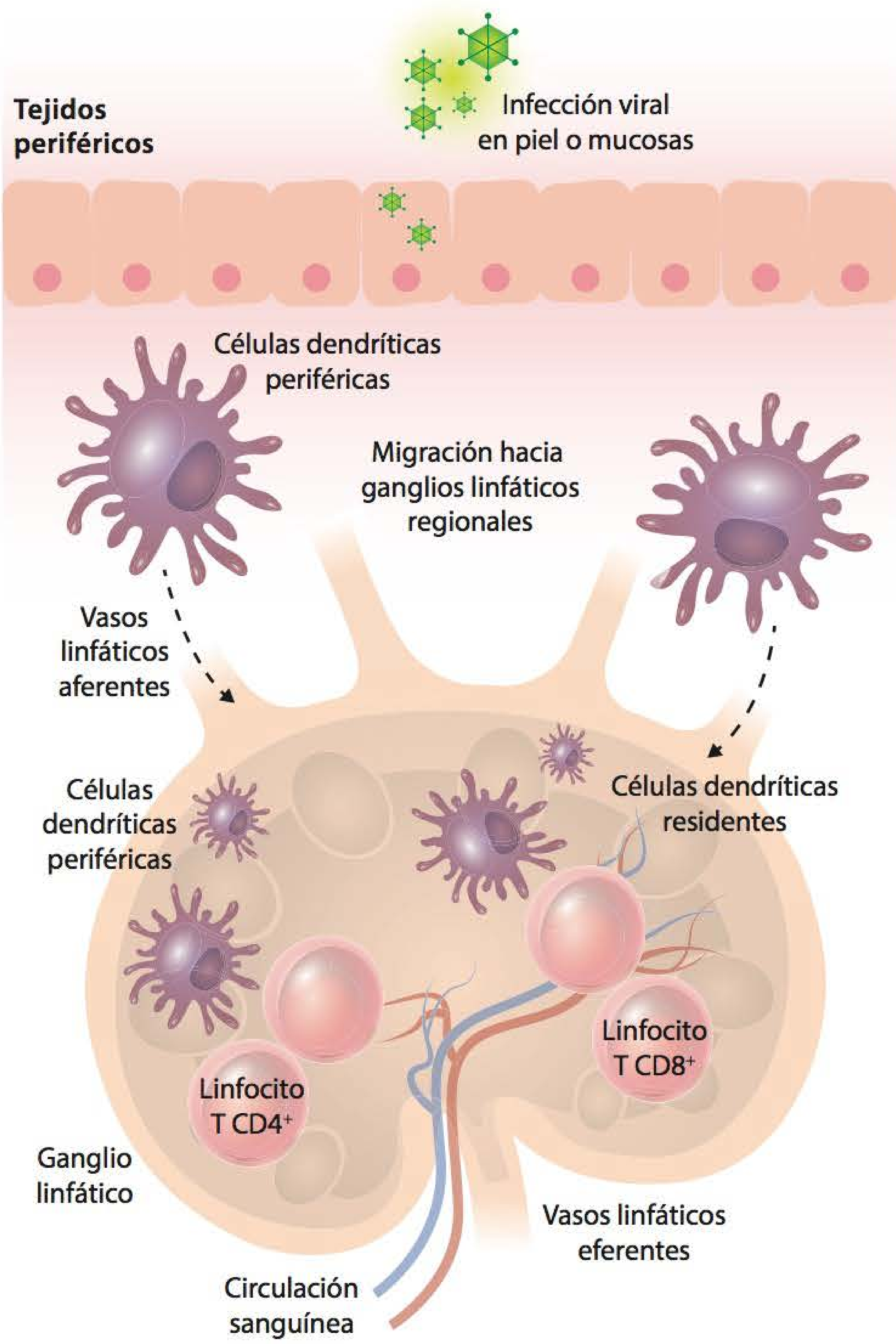
Papel de las células dendríticas y macrófagos durante infecciones virales

Los virus pueden ingresar al hospedero a través de la superficie de la mucosa de las vías respiratorias, la mucosa intestinal, la mucosa genital y las lesiones cutáneas; también pueden ser inoculados directamente en el torrente sanguíneo por diversos vectores, como los artrópodos, la mordedura de un animal u objetos punzocortantes. Cuando los virus son inoculados en forma directa en el torrente sanguíneo, llegan al bazo y se encuentran con las APC, las cuales se encargan

booksmedicos.org

de presentar péptidos a los linfocitos Th para iniciar una respuesta inmunológica sistémica.

En los tejidos periféricos, como la piel y las mucosas, los virus son reconocidos por las células dendríticas que residen de manera local. La activación de estas células depende de la infección directa con el virus, de la muerte de las células vecinas infectadas, o de las citocinas liberadas en el microambiente en respuesta a la interacción de los componentes virales con los TLR o de la interacción del genoma viral con la PKR. Durante su activación, las células dendríticas expresan el CCR7 (del inglés *CC chemokine receptor 7*, o receptor 7 para las quimiocinas CC) y migran a los ganglios linfáticos regionales, donde presentan los antígenos a los linfocitos Tc y Th e inducen su activación para iniciar una respuesta inmunológica antiviral de tipo humoral, cooperadora o citotóxica, según el virus de que se trate.



Los macrófagos y las células dendríticas son células con capacidad fagocítica que se localizan en forma estratégica en diferentes sitios anatómicos del organismo, ya que se movilizan con rapidez en respuesta a agentes quimiotáxicos y forman parte del grupo de las primeras células en arribar al sitio de infección; ahí encuentran, identifican y fagocitan microorganismos patógenos. Su actividad fagocítica les permite no sólo engullir microorganismos, sino también procesarlos y presentarlos a los linfocitos Th en el contexto molecular del MHC-II. Estos eventos involucran la producción de ROS, NOS, citocinas, quimiocinas, el reclutamiento de otras estirpes leucocitarias y la regulación de la actividad efectora de los linfocitos Th, así como del proceso inflamatorio desencadenado tras la detección de los virus. Los linfocitos Th, en consecuencia, producen factores solubles (como el IFN-γ) que activan e incrementan la actividad microbicida de los macrófagos.

Las células dendríticas poseen propiedades y habilidades que les permiten realizar varias actividades: a) activar linfocitos T *naïve*; b) realizar presentación cruzada de antígenos y c) direccionar la respuesta de los linfocitos T *naïve* hacia los distintos perfiles de subpoblaciones linfocitarias. Las células dendríticas están divididas en dos grandes poblaciones de acuerdo con su origen, distribución en los tejidos y expresión de moléculas de superficie: células dendríticas convencionales (cDC) y células dendríticas plasmacitoides (pDC). Las cDC reconocen, fagocitan, procesan, migran hacia los órganos linfoides cercanos y presentan antígenos a los linfocitos. También pueden reconocer RNA viral de doble cadena a través del TLR-3, así como RNA viral de cadena sencilla por medio de la RIG-1, y secretan interferones tipo I. Las pDC forman parte de la primera línea de defensa contra infecciones virales; expresan los TLR-7, TLR-8 y TLR-9, con lo cual pueden detectar ácidos nucleicos a nivel endosomal y producir cantidades considerables de interferones tipo I (Figura 24-3).

Figura 24-3. Ciclo de vida de las células dendríticas (DC) durante las infecciones virales
Las células dendríticas inmaduras en los tejidos periféricos forman una extensa red de vigilancia que descansa entre las células epiteliales. Las células dendríticas se encuentran estratégicamente posicionadas; esto les permite reconocer antígenos y endocitar material extracelular de forma continua. Después migran hacia los ganglios linfáticos regionales, donde adquieren el fenotipo maduro; los ganglios linfáticos también contienen células dendríticas residentes, cuyo desarrollo se da *in situ*. Ambos grupos celulares presentan antígenos de origen viral a los linfocitos T e inducen su activación y proliferación.

booksmedicos.org

Por su parte, los macrófagos se caracterizan por su alta capacidad fagocítica y microbicida en los diferentes tejidos donde se localizan. Los macrófagos del seno subcapsular en los ganglios linfáticos se diferencian en particular del resto de los macrófagos, pues presentan actividad fagocítica reducida, no expresan el receptor de manosa, expresan proteínas sulfatadas y se caracterizan por la expresión del receptor tipo lectina sialo adhesina (CD169). Estos macrófagos capturan las partículas virales que llegan al ganglio linfático, lo que evita que se disemine la infección; posteriormente, dichos macrófagos se trasladan a los folículos secundarios, donde pueden estimular a los linfocitos B para iniciar una respuesta de tipo humoral.

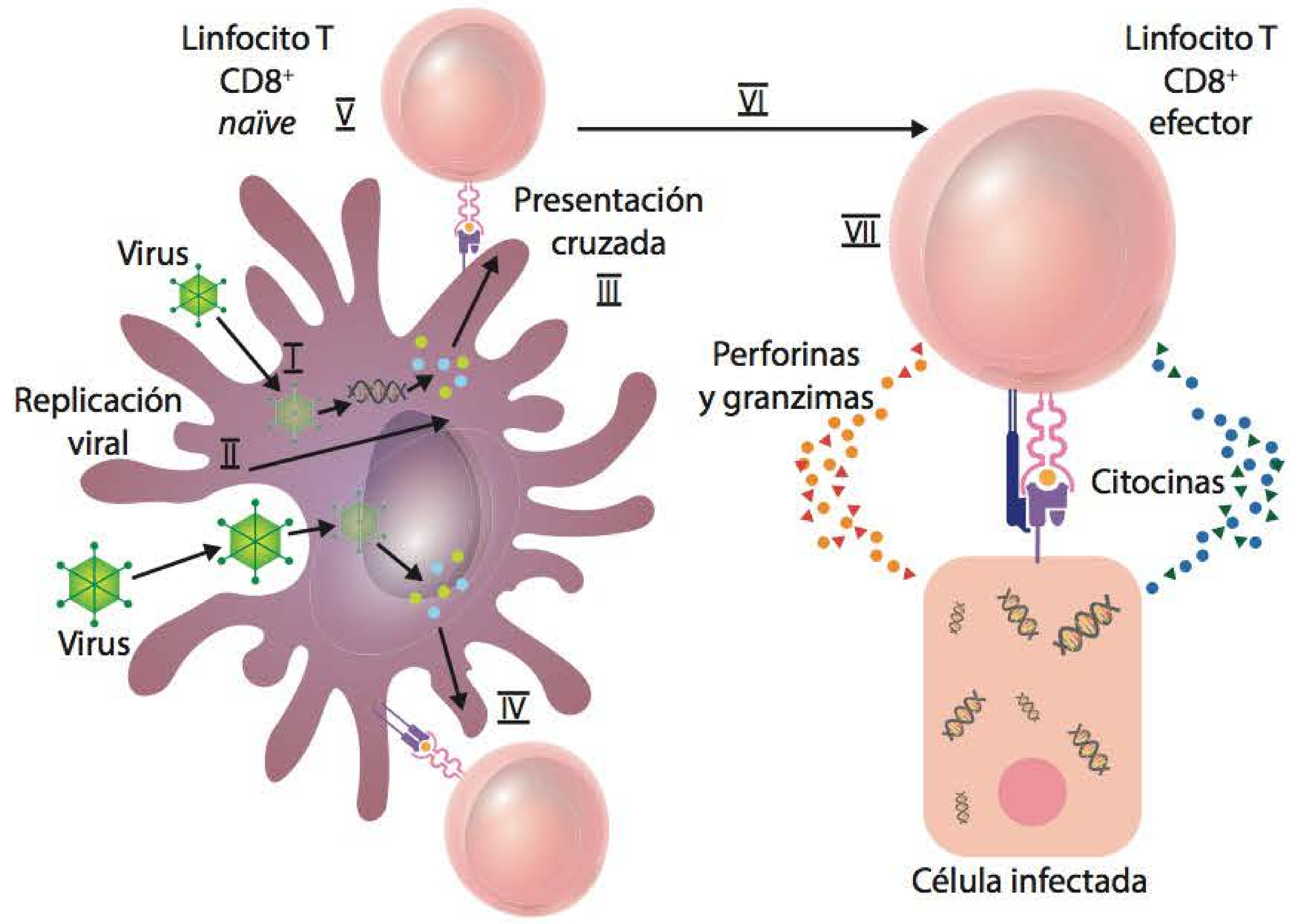


Figura 24-4. **Presentación de péptidos de naturaleza viral sobre las células dendríticas (DC).** Los virus pueden ingresar a las células al menos por dos vías: algunos infectan y se replican directamente en la célula hospedera; durante este proceso algunas de las proteínas son degradas a péptidos, los cuales pueden ser presentados en el contexto de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (MHC clase I) a los linfocitos T CD8+ (I); por otra parte las células presentadoras de antígenos (APC) como las DC pueden capturar partículas virales o remanentes de células infectadas (II), durante el procesamiento de antígenos por parte de las APC profesionales, los péptidos de naturaleza viral pueden presentarse en el contexto de las moléculas del MHC clase I vía presentación cruzada a los linfocitos T CD8+ (III), a la par estos péptidos extracelulares pueden presentarse en el contexto de las moléculas del MHC clase II a los linfocitos T CD4+; las células dendríticas pueden ser activadas por la interacción de CD40 con CD40L seguida de la interacción del MHC-péptido con el TCR de los linfocitos T CD4+ (IV), esta interacción induce en las DC su maduración y la expresión de moléculas como CD80/86 quienes a su vez interaccionan con CD28 de los linfocitos T CD8+ "*naïve*" (V), la interacción de CD28 con CD80/86 resulta en la activación de los linfocitos T CD8+ (VI), quienes se diferencian hacia linfocitos T efectores que pueden reconocer el MHC clase I-péptido sobre las células infectadas por los virus, esta interacción favorece la liberación de perforinas, granzimas y citocinas como TNF-α e IFN-β (VII).

Todas las poblaciones de células nucleadas tienen la capacidad de presentar antígenos en el contexto molecular del MHC-I, pero la presentación de antígenos virales está restringida a ciertas subpoblaciones locales en los sitios de infección. Los antígenos que se presentan en el contexto molecular del MHC se clasifican en exógenos (aquellos que son tomados del exterior de las células) y endógenos (aquellos que son sintetizados dentro de la propia célula). En condiciones basales, los péptidos endógenos derivan de componentes de la maquinaria celular (como proteínas endocíticas, membranales y citosólicas), por lo que las células dendríticas presentan en su constitución péptidos derivados de sus propios componentes. Cuando las células se infectan con virus, se inhibe la síntesis de proteínas propias y se favorece la síntesis de las proteínas virales que dan lugar al virión. Lo anterior permite que se incorporen péptidos virales en las moléculas del MHC-I y su eventual presentación, a la vez que ésta induce la expresión de moléculas de coestimulación y favorece que se activen los linfocitos Tc. Así, da inicio una respuesta antiviral antigenoespecífica. Existen algunos virus, como el de la influenza, que no interfieren de manera directa en la presentación de antígenos, aunque son citopáticos y cuando infectan las células dendríticas inducen su apoptosis. Otro grupo de virus, por ejemplo los que causan infecciones persistentes, interfieren el adecuado funcionamiento de las vías de procesamiento antigénico (Figura 24-4).

La activación de los linfocitos Tc vírgenes y de memoria que responden tras infecciones localizadas por virus, como el HSV y el virus de la influenza, está mediada en gran parte por la actividad de las células dendríticas. Éstas presentan antígenos que derivan de la infección viral interna, o péptidos provenientes de los virus que infectaron alguna otra estirpe celular; en este último caso los péptidos son expuestos a los linfocitos Th por presentación cruzada. Algunos virus, entre otros el virus vaccinia (VV), el virus de la estomatitis vesicular (VEV) y el virus de la coriomeningitis linfocítica (CMLV), que tienen la capacidad de infectar varias estirpes celulares pueden ser presentados a los linfocitos Tc por células no hematopoyéticas e inducir una respuesta de linfocitos Tc moderada. La respuesta celular inducida por las células dendríticas depende de su localización anatómica, del tamaño de la partícula viral, de la capacidad del virus para invadirlas, así como

booksmedicos.org

de su capacidad intrínseca para capturar y presentar antígenos. Por ejemplo, durante la infección cutánea por el HSV, las células dendríticas dérmicas tienen un papel crucial en la activación de los linfocitos Tc, mientras que en las infecciones por el virus de la influenza, las células dendríticas $CD8^+$ se encargan de la captura, el procesamiento y la presentación de antígenos a los linfocitos.

Respuesta de linfocitos T durante las infecciones virales

Las APC que residen en el sitio de la infección capturan partículas virales o remanentes de células infectadas y presentan antígenos, en el contexto molecular del MHC-II, a los linfocitos Th. De acuerdo con el perfil de citocinas que producen, los linfocitos Th están clasificados, hasta el momento, en las siguientes subpoblaciones: Th1, Th2, Th17, Treg y linfocitos Tfh. Los linfocitos Th1 se caracterizan por la producción de IL-12 e IFN-γ; los linfocitos Th2 por la producción principalmente de IL-4, IL-5 e IL-13; los linfocitos Th17 por la producción de IL-17, IL-21 e IL-23, y los linfocitos Treg por la producción de IL-10 y TGF-β. Los linfocitos Tfh, a su vez, se clasifican en linfocitos Tfh1 (que secretan IFN-γ y promueven la producción de anticuerpos de subclase IgG2a); en linfocitos Tfh2 (los cuales producen IL-4 y favorecen la producción de anticuerpos de IgG1 de IgE), y en linfocitos Tfh10 (que producen IL-10, lo que promueve la producción de anticuerpos de clase IgA).

Además de las funciones efectoras de los linfocitos Th, estas células interaccionan con los linfocitos Tc por medio de la interacción de estos últimos con las células dendríticas, ya que a través de la unión de CD40L con CD40 se induce en las células dendríticas la expresión de moléculas como CD80 y CD86. Éstas son reconocidas por el CD28 expresado por los linfocitos Tc *naïve*, lo que genera la proliferación y diferenciación hacia linfocitos Tc efectores.

Existen tres fases que caracterizan la respuesta de los linfocitos Tc: a) fase de activación y expansión; b) fase de contracción o de muerte por apoptosis y c) fase de establecimiento y mantenimiento de la memoria inmunológica (Figura 24-5).

Durante la primera fase los linfocitos Tc efectores son capaces de ejercer su actividad citotóxica sobre las células infectadas por virus mediante dos vías: la liberación de gránulos que contienen perforinas y granzimas, y la inducción en la expresión del ligando de Fas (CD95L), que les permite inducir apoptosis por agregación de Fas (CD95) en las células infectadas.

Los linfocitos Tc disminuyen la expresión de CCR7 y CD62L; esto hace posible que abandonen los órganos linfoides y migren hacia los tejidos infectados. También producen y secretan TNF-α e IFN-γ, así como quimiocinas que les permiten reclutar y/o activar otras células efectoras (macrófagos y neutrófilos). Varias infecciones virales son resueltas cuando la respuesta inmunológica alcanza su pico máximo de actividad; después se presenta una fase llamada silenciamiento de la respuesta inmunológica, caracterizada por apoptosis de gran número de linfocitos T efectores, la migración de los linfocitos T desde los órganos linfoides hasta los tejidos periféricos y la conversión de una respuesta efectora a una respuesta de memoria. Cerca de 5 a 10% de los linfocitos Tc efectores que expresan altos niveles de la molécula CD27 y el receptor para IL-17 (IL-17R) no mueren por apoptosis, y se consideran los precursores de la población de linfocitos Tc de memoria, a diferencia de la población de linfocitos Tc que expresan bajos niveles de CD27 y sí mueren por apoptosis. Los linfocitos Tc de memoria se caracterizan por tener bajas cantidades de granzima B y altos niveles de Bcl-2.

En general, se considera que para que una respuesta antiviral sea eficiente se requiere una respuesta de tipo celular. Algunos virus tienen la capacidad de inhibir esta última al disminuir la expresión de interferones; tal manipulación de la respuesta inmunológica influye el resultado de la infección. Por ejemplo, en las infecciones por los virus de hepatitis, la manipulación de la respuesta inmunológica puede favorecer infecciones persistentes en las que el hospedero es incapaz de eliminar al virus. La infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica (CMLV) es uno de los modelos más utilizados en ratón para evaluar el papel de los linfocitos Th y Tc durante la infección aguda o crónica; los ratones deficientes de linfocitos Tc desarrollan una infección persistente, mientras que los ratones con deficiencia de linfocitos Th desarrollan una infección crónica aun en presencia de linfocitos Tc. El resultado del análisis de este modelo concluye que, en el curso de una infección aguda, los linfocitos Tc son necesarios para controlar la infección, pero requieren la cooperación de los linfocitos Th. Durante una infección crónica en la que el hospedero es incapaz de eliminar el virus, los linfocitos Tc se encargan de retrasar la progresión de la enfermedad y limitar la gravedad de la misma. Un ejemplo es la baja en los niveles de linfocitos Tc en pacientes con HIV, que está asociada a la progresión de la enfermedad. Los linfocitos T son cruciales para limitar la infección cuando los virus son capaces de evadir de manera temporal la respuesta inmunológica humoral, en tanto que los

booksmedicos.org

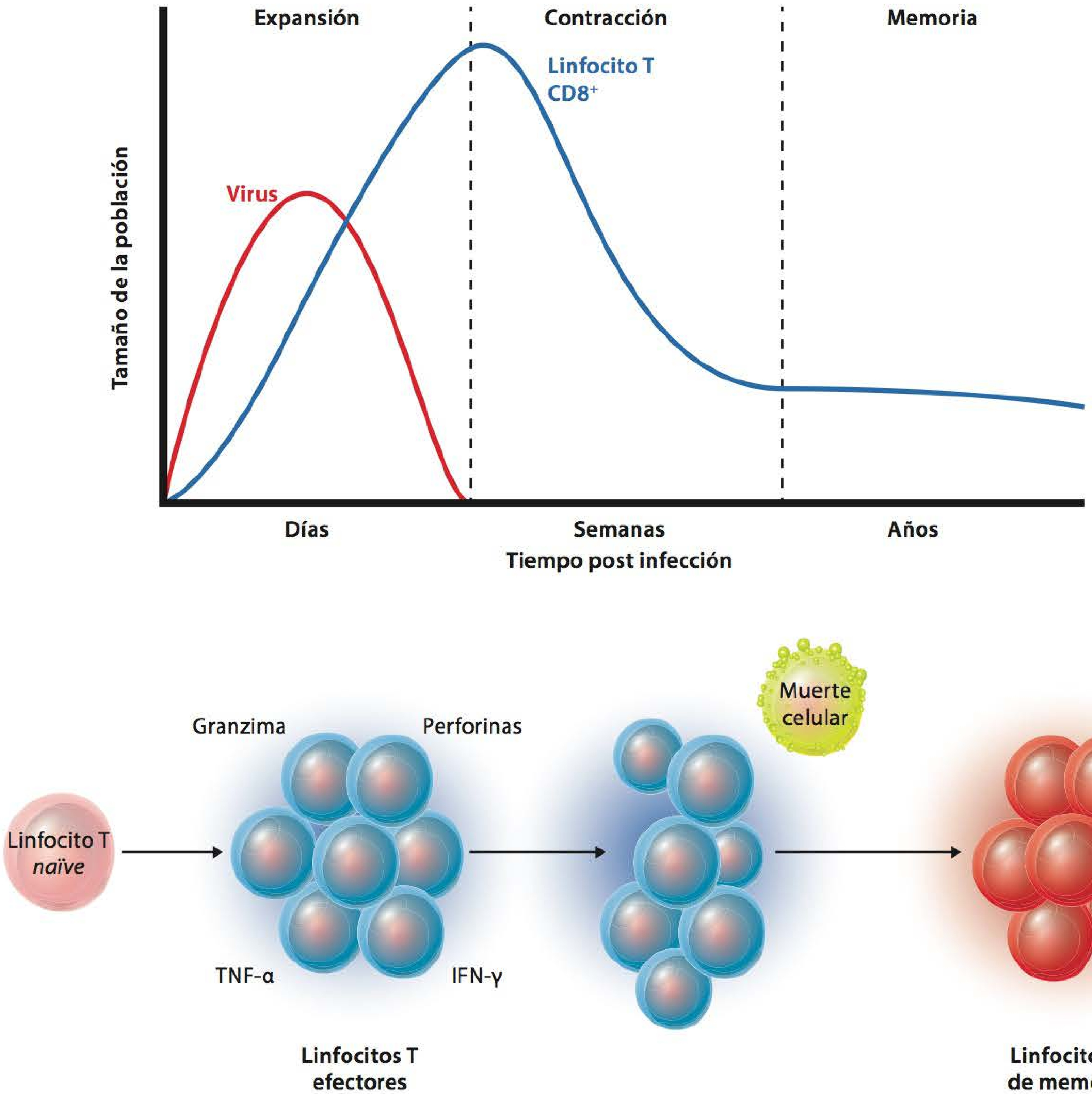


Figura 24-5. Cinética de diferenciación de linfocitos Tc durante infecciones de naturaleza viral.
Tras la presentación de antígenos virales a los linfocitos T *naïve*, éstos proliferan y se diferencian (fase de expansión) a linfocitos T efectores capaces de secretar granzimas, perforinas y moléculas proinflamatorias, como TNF-α e IFN-γ. Una vez eliminadas las partículas virales, un alto porcentaje de linfocitos T efectores (linfocitos Tc, en color azul) sufren apoptosis (fase de contracción), mientras que sólo de 5 a 10% de linfocitos T efectores (linfocitos Th, en color naranja) se diferencian a linfocitos T de memoria (en color rojo).

linfocitos Th favorecen el reclutamiento de los linfocitos Tc hacia el pulmón.

Los linfocitos Tc antigenoespecíficos para el virus de la influenza median la eliminación viral a nivel pulmonar a través de la liberación de perforina y lisis mediada por Fas. La expresión de ciertas moléculas por parte de estos linfocitos es crucial, ya que en ausencia de CD27 disminuye la respuesta primaria y de memoria por parte de los linfocitos Tc. El bloqueo de CD28 reduce el número de linfocitos Tc, así como la cantidad de IFN-γ producida en los pulmones infectados, mientras que la molécula 4-1BBL es necesaria para mantener el número de linfocitos Tc que da origen a los linfocitos Tc de memoria.

booksmedicos.org

Se sugiere que los linfocitos Treg naturales pueden beneficiar al hospedero en el curso de algunas infecciones virales, ya que minimizan el daño a los tejidos ocasionado por los componentes de la respuesta inmunológica. Esto se da por medio de dos posibles mecanismos: los linfocitos Treg naturales reducen la migración de los linfocitos T efectores de los ganglios linfáticos hacia los sitios de inflamación y, a su vez, migran al sitio y favorecen el control de la inflamación. Se ha propuesto que la activación de los linfocitos Treg naturales durante las infecciones virales puede ser resultado de la interacción de los componentes del virus con receptores como los TLR, de la interacción de las proteínas propias (producto de la lisis de células infectadas con virus) con los TLR de los linfocitos Treg, de la acción de citocinas y mediadores que actúan de modo directo sobre éstos, o de la posible activación de linfocitos Treg naturales antigenoespecíficos.

Respuesta inmunológica humoral a virus

Las estructuras virales que no son procesadas pueden ser reconocidas por los linfocitos B mediante el BCR; la interacción de los linfocitos B con estos antígenos y las señales coestimuladoras conducen a su activación. Luego de ésta, los linfocitos B pueden tomar dos caminos: localizarse en las áreas extrafoliculares ricas en linfocitos T de los ganglios linfáticos, o diferenciarse a células plasmáticas productoras de anticuerpos. A lo largo de la respuesta primaria, estas células plasmáticas producen y secretan IgM, mientras que en la respuesta secundaria se promueve el cambio de isotipo y las células plasmáticas producen y secretan IgG o IgA.

El tiempo de vida media de estas células plasmáticas es de unos 3 a 4 días, durante los cuales los linfocitos B activados pueden ingresar a los ganglios e iniciar la formación del centro germinal. La formación de dicho microambiente especializado es esencial para la respuesta de anticuerpos con tiempos de vida media más largos y la diferenciación hacia linfocitos B de memoria. La diferenciación extrafolicular hacia células plasmáticas de vida corta ocurre de forma independiente de la interacción con los linfocitos T, en tanto que la diferenciación hacia células plasmáticas de larga vida y hacia linfocitos B de memoria depende de la cooperación con los linfocitos Th. La migración hacia los folículos está mediada por la expresión de CXCR5 en los linfocitos B; esto les permite responder a la BLC (del inglés *B Cell Chemo Attractant*, o quimiocina de linfocitos B), que se expresa en los ganglios por células no linfoides; por ejemplo, las células dendríticas foliculares.

La expresión del CD40L en los linfocitos T activados es crucial para el establecimiento y mantenimiento del centro germinal. La interacción de CD40, expresada en los linfocitos B con el CD40L de los linfocitos T, rescata los linfocitos B de la apoptosis dentro del centro germinal, al inducir la expresión de algunos genes presentes durante estadios tempranos de su desarrollo, como los Rag-1, Rag-2, GL-7 y el receptor PNA (del inglés *Peanut Agglutinin*, o aglutinina de cacahuate).

En los ganglios linfáticos, los linfocitos B proliferan con rapidez en la zona clara de los folículos, donde se lleva a cabo la hipermutación somática y el cambio de isotipo. Estos procesos requieren de la expresión de la AID (del inglés *Activation-Induced Cytidine Deaminase*, o citidina deaminasa inducida por activación). Después, los linfocitos B migran hacia la zona clara de los folículos; allí se realiza un proceso de selección, las células dendríticas foliculares reconocen la interacción de antígenos y moléculas de coestimulación, como CD40L, y con ello proveen señales de supervivencia para los linfocitos B que cuentan con un BCR de afinidad dada. En ausencia de estas señales, los linfocitos B se destruyen por apoptosis. Se ha notado que otras moléculas como la SAP (proteína asociada con SLAM, molécula de activación de linfocitos) pueden tener una función importante en la formación de centros germinales, ya que los linfocitos B de animales (cuyos linfocitos T carecen de SAP) no se diferencian de las células plasmáticas de vida larga ni de los linfocitos B de memoria. En humanos, la deficiencia de SAP se manifiesta en forma de una enfermedad mieloproliferativa, que se caracteriza por anormalidades en los anticuerpos y mononucleosis fatal asociada a la infección por el EBV.

Los antígenos virales pueden encontrarse en las células dendríticas foliculares por varios meses, lo que repercute en el tiempo de vida de los centros germinales y puede ocasionar títulos elevados de anticuerpos, aun si el virus fue eliminado. El tiempo de aparición de los anticuerpos con actividad neutralizante durante las infecciones virales varía. En algunos virus (p. ej., el virus de estomatitis vesicular (VSV), el rotavirus y el virus de la influenza en ratón, o el virus de la fiebre amarilla en humanos) los anticuerpos neutralizantes aparecen en la primera semana posterior a la infección, en tanto que durante las infecciones por HIV, HBV o virus de la coriomeningitis linfocítica, surgen varios meses después.

La hipermutación somática (evento que provoca la modificación de la afinidad de los anticuerpos)

booksmedicos.org

y el cambio de isotipo de anticuerpos son procesos que dependen de la presencia del centro germinal. El cambio de isotipo está muy influenciado por la presencia de ciertas citocinas; por ejemplo, en infecciones virales agudas predomina la producción de la IgG2a, ya que las células NK y los linfocitos Th producen IFN-γ. Los cambios en la condición de la infección viral también pueden influir en el cambio de isotipo; en el curso de la infección aguda por el virus de la coriomeningitis linfocítica predomina la producción de IgG2a, mientras que en ratones que adquieren la infección de forma congénita (cuyos linfocitos Th son tolerantes a la infección) se favorece la secreción de anticuerpos de clase IgG1 durante la infección persistente. Ciertos virus favorecen el cambio de isotipo independientemente a la cooperación de los linfocitos Th al inducir la producción de IFN-α, IFN-β o de CD40L; éstos son reconocidos por las células dendríticas, con lo que se favorece en las mismas la expresión de moléculas que pertenecen a la familia del TNF, como Blys y APRIL, y que en presencia de IL-10 y TGF-β inducen el cambio de isotipo de los anticuerpos.

Mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica

Evasión del reconocimiento durante la entrada del virus a su célula blanco

Ciertos virus han desarrollado estrategias que les permiten entrar a las células por vías *permisivas* que, por lo general, no desencadenan respuestas inmunológicas. Entre tales estrategias se ha descrito la utilización de vías de endocitosis mediadas por clatrina y caveolina por virus sin envoltura celular (algunos son los picornavirus, adenovirus, papilomavirus y el HCV). Luego de su entrada a la célula, el virus debe evadir su degradación en el lisosoma; este compartimiento celular representa un ambiente bastante hostil para los virus por el pH ácido cercano a 4.0, así como por una combinación de cerca de 50 diferentes proteasas, lipasas, DNsas e hidrolasas, y diferentes ROS, RNS (del inglés *Reactive Nitrogen Species*) y halogenuros. El primer mecanismo de evasión consiste en alterar las señales de ubicación celular del virus, con lo que escapa del ambiente lisosomal y permite la disociación de su cápside para liberar su genoma. Esta estrategia no sólo es utilizada por virus desnudos, sino también por virus con envoltura, entre otros los herpesvirus, coronavirus, flavivirus, togavirus y retrovirus. Lo anterior da indicios de la conveniencia de dicha vía para evitar el reconocimiento del sistema inmunológico y el establecimiento de una respuesta antiviral, al mismo tiempo que se asegura la liberación de su genoma en el momento adecuado.

Otras estrategias descritas que usan los virus para invadir sus células blanco son la invasión por macropinocitosis y la penetración directa. La macropinocitosis es utilizada como vía de entrada de algunos adenovirus y *Vaccinia virus*; representa un mecanismo constitutivo en muchas estirpes celulares en las que la entrada de partículas es independiente de receptores Fcγ, receptores de complemento, clatrina, caveolina o dinamina. Además, se ha observado que las moléculas que entran en esta vía no colocalizan para su fusión membranal con marcadores clásicos endosomales (como EEA1 [por sus siglas en Inglés *Early Endosomal Antigen 1*]), o marcadores lisosomales (p. ej., Lamp2 [por sus siglas en inglés *Lysosomal-Associated Membrane Protein 2*]) o pH ácido. Esto garantiza al virus una vía *segura* de entrada. Una estrategia más es la entrada mediante la penetración directa que realizan algunos virus envueltos (alphavirus y flavivirus); el hecho de fusionar su membrana con la de las células hospederas les permite liberar su genoma directamente al citoplasma y, así, evitar los mecanismos de reconocimiento ubicados en la membrana de las células del hospedero (véase Figura 24-2).

Mecanismos de evasión viral contra receptores de reconocimiento intracelular de RNA

Los RNA virus han desarrollado estrategias para evitar la activación de las vías mediadas por interferón. Se encontró que los rotavirus y los arenavirus, mediante sus NSP (del inglés *Non-Structural Proteins*, o proteínas no estructurales), codifican en su genoma proteínas con la función de inhibir las vías de interferón en diferentes niveles. La nucleoproteína de los arenavirus con actividad de exonucleasa3'-5' es capaz de degradar RNA viral de doble cadena o de cadena sencilla para evitar el reconocimiento por la RIG-1 o la MDA5; también interactúa con la IKK-ε para inhibir la activación del complejo TBK1/IKK-ε. Así, interfiere con la fosforilación y activación del IRF3 o el IRF7, y se observó que puede inhibir de modo directo la activación del factor NF-κB al no permitir

booksmedicos.org

Recuadro 24-1. Virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C (HCV) es miembro de la familia Flaviviridae. Mide de 30 a 38 nm, tiene envoltura y un genoma de RNA (+) de cadena sencilla, el cual codifica una sola poliproteína que se traduce en proteínas estructurales (C, E1, E2 y p7) y no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5B). No es citopático, tiene tropismo por los hepatocitos y es el agente causal de la hepatitis crónica y el carcinoma hepatocelular.

En la actualidad, más de 170 millones de personas en el mundo están infectadas con el HCV. Por lo general, la infección aguda suele ser asintomática, lo cual dificulta el diagnóstico temprano. Una característica importante de la infección por HCV es su tendencia hacia la cronicidad: alrededor de 70% de las infecciones agudas se vuelven persistentes y los casos crónicos regularmente se asocian con daño hepático grave.

La vía más frecuente de transmisión del virus es la parenteral; también se transmite por las vías sexual y perinatal. Los factores de riesgo para contraer la infección incluyen antecedentes de transfusiones, drogadicción intravenosa, enfermedad renal que requiere hemodiálisis crónica, contacto personal y cercano con personas infectadas. El HCV se considera un virus oportunista en individuos infectados con HIV, alrededor de 25% de las personas infectadas con HIV están coinfectadas con HCV. Esta condición favorece altos títulos de HCV y una progresión más rápida hacia la cirrosis.

Ciclo de vida del HCV

Las partículas víricas circulantes se unen a receptores de la superficie de los hepatocitos y se sugiere que los receptores CD81 y el receptor *scavenger* tipo BI (SR-BI) participan en el reconocimiento del HCV y favorecen su ingreso a la célula. Una vez dentro de ésta, el HCV utiliza la maquinaria intracelular para llevar a cabo su replicación. El genoma vírico se traduce y se forma una poliproteína, la cual es segmentada por la acción de las proteasas en proteínas estructurales y no estructurales. Luego, las proteínas estructurales reconducen el genoma vírico a un complejo de replicación de RNA asociado a membranas citoplásmicas reorganizadas; la replicación del RNA viral se realiza gracias a la proteína NS5B, una RNA polimerasa que produce una hebra de RNA (–) que sirve como molde para la síntesis de hebras de RNA (+). Estos nuevos genomas pueden ser replicados otra vez y traducidos o empaquetados para formar nuevas partículas víricas; se sugiere que éstas son liberadas por exocitosis.

Patogenia

La respuesta inmunológica celular es, en buena parte, responsable de que aparezcan las lesiones tisulares y, en su caso, de la resolución de la enfermedad. Algunos eventos que se observan durante la infección crónica (p. ej., la baja considerable de la cantidad de linfocitos Tc) podrían influir en la resolución de la infección. Ciertos parámetros (como la fibrosis portal y periportal, lo mismo que la necrosis perilobulillar y el infiltrado linfocitario en las biopsias hepáticas) se emplean para clasificar la gravedad de la enfermedad. Se sugiere que la producción de citocinas inducida por la inflamación, la continua reparación del hígado y la inducción de la proliferación celular que se produce durante la infección crónica constituyen factores que predisponen al desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Respuesta inmunológica innata a HCV

Tras su entrada al organismo, el HCV se disemina con rapidez en el hígado y, por lo tanto, se espera que la respuesta inmunológica innata influya en el resultado de la infección. Los resultados obtenidos en análisis genómicos durante una infección aguda en chimpancés, sugieren que el HCV induce fuertemente la producción de interferones tipo I como respuesta a su diseminación, y es capaz de resistir las funciones efectoras de los productos de los genes que induce. Conviene hacer notar que la respuesta es similar en los animales que son capaces de eliminar la infección y en aquéllos en los que la infección se vuelve persistente. Esto indica que la influencia de la respuesta inmunológica innata en el resultado de la infección puede ser indirecta, aunque su función no está del todo definida. De cualquier forma, se especula que tal tipo de respuesta tiene algún papel durante la infección por HCV, ya que el virus ha desarrollado una serie de estrategias para evadirla.

Respuesta inmunológica adaptativa a HCV

El RNA viral del HCV se detecta en el plasma durante los primeros días de la infección, y alcanza un punto máximo entre las semanas 6 y 10, sin importar el resultado final de ésta. Un patrón de viremia pobremente controlada predice persistencia, la cual puede ser explicada, al menos en parte, por la falla de algunos individuos para generar respuestas detectables de linfocitos Th y Tc. Algunos individuos controlan de forma transitoria o incluso permanente la replicación viral a

booksmedicos.org

lo largo de la enfermedad. Se ha observado que tales eventos suelen estar asociados con el inicio tardío de las respuestas específicas de los linfocitos Th y Tc; las viremias como recaídas podrían considerarse el preludio de la persistencia viral.

La hepatitis C aguda se presenta quizá por cuestiones inmunopatológicas, dado que el daño coincide con la expansión de los linfocitos Tc antigenoespecíficos y su consecuente adquisición de fenotipo maduro. En ciertos casos, la infección aguda se resuelve sin mostrar elevación en los niveles de transaminasas séricas. Este hecho podría reflejar un control no citolítico, aunque existe la posibilidad de que sólo unos pocos hepatocitos estén infectados, lo que limita el daño hepático debido a que no se requiere una respuesta citotóxica intensa.

Los linfocitos Tc específicos para HCV pueden sobrevivir durante varios años en un hígado con infección persistente y, tal vez, controlar de modo parcial la replicación viral o contribuir a la progresión de la enfermedad. Con respecto a la replicación viral, cabe señalar que los niveles de viremia se mantienen relativamente estables con el paso del tiempo en individuos con infecciones crónicas, aunque varían mucho entre ellos. Aún no está del todo dilucidado si los linfocitos Tc contribuyen al control de la replicación del HCV du-

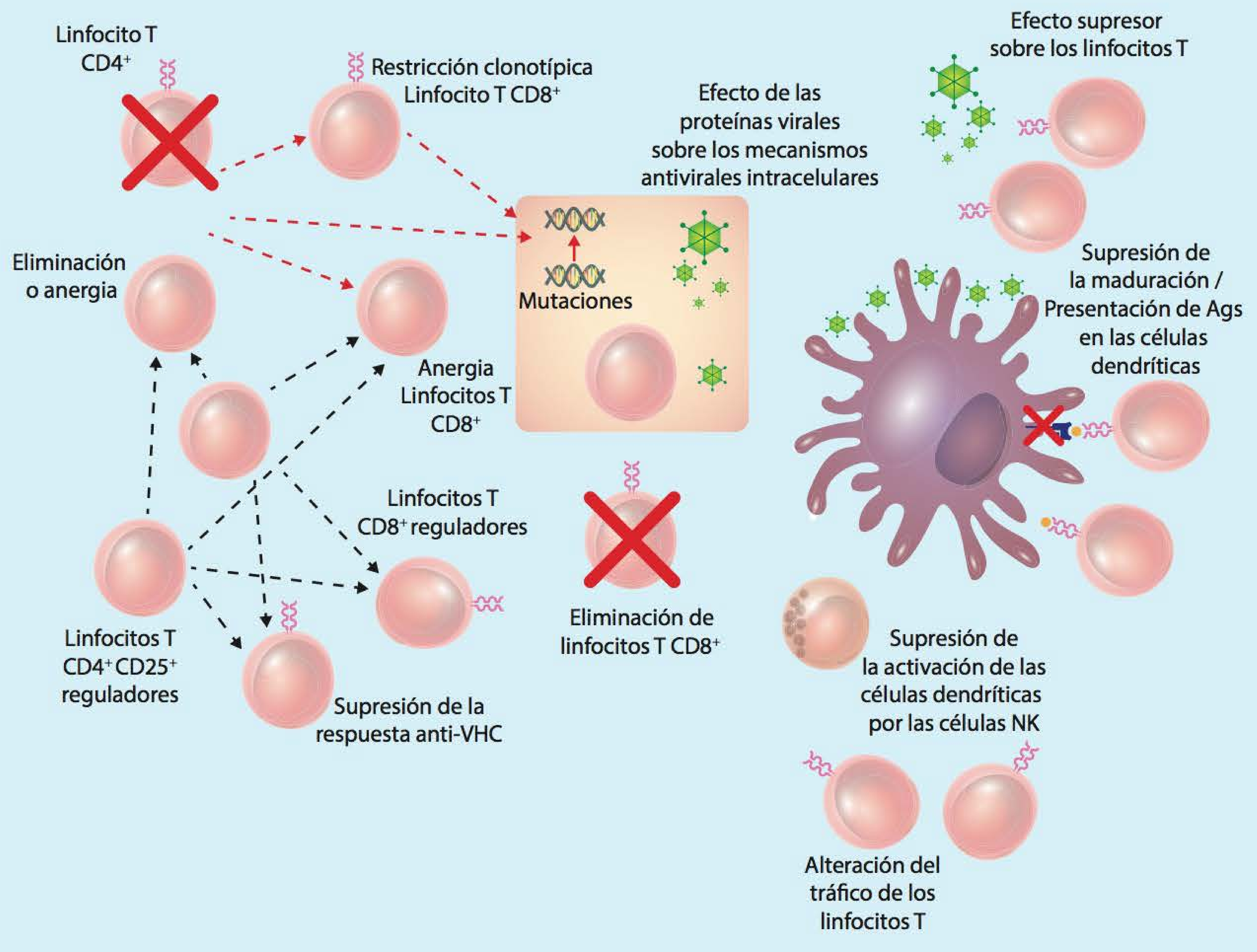


Figura 24-1-1. Mecanismos de evasión del HCV
Posibles mecanismos de evasión del sistema inmune por el virus de la hepatitis C. Las líneas rojas representan los mecanismos basados en datos de experimentación *in vivo*; las líneas de puntos indican que aunque los mecanismos indicados pueden estar implicados en la persistencia viral, sus vías siguen sin estar del todo claras; las cruces indican la supresión de las células, mientras que los círculos indican la inhibición tanto de la maduración como de la presentación de antígenos por parte de las células dendríticas.

booksmedicos.org

Recuadro 24-1. Virus de la hepatitis C (*continuación*)

rante la infección crónica o si, por el contrario, su presencia está asociada a las variaciones en la viremia. Algunos estudios documentan la asociación entre los niveles elevados de transaminasas y la infiltración de linfocitos Tc, pero es posible que sólo una minoría del infiltrado corresponda a células antigenoespecíficas. Otros estudios relacionan los niveles de mRNA de citocinas proinflamatorias a nivel hepático con la intensidad de la inflamación portal y la fibrosis hepática, pero falta esclarecer la identidad de la fuente celular de citocinas en el curso de la hepatitis crónica. Es posible que el reclutamiento de otras estirpes celulares que pueden mediar el daño tisular (como los macrófagos) intervenga durante la hepatitis crónica.

Linfocitos T de memoria

La respuesta de memoria de los linfocitos T puede explicar en gran medida la baja persistencia en humanos con historial de resolución de hepatitis C aguda. Varios trabajos evidenciaron que los chimpancés inmunizados también suelen ser susceptibles a reinfecciones, pero con un marcado descenso en la duración del punto máximo de la viremia, que coincide con una respuesta masiva de linfocitos Th y Tc de memoria.

Mecanismos de persistencia

A pesar de que cuentan con un soporte experimental limitado, se han propuesto algunos mecanismos (muy atractivos conceptualmente) acerca de las alteraciones en la respuesta inmunológica celular que favorecen la persistencia del HCV. El primer mecanismo considera la incapacidad de los linfocitos T efectores para migrar al hígado infectado; el segundo, las alteraciones durante la presentación de antígenos. Éste amerita atención debido a que podría explicar defectos en la respuesta inmunológica, los cuales van desde la ausencia aparente de linfocitos T específicos en algunos individuos hasta un retraso sustancial o una respuesta no sostenida. Se sabe que las células NK pueden ser importantes activadoras de las células dendríticas; varios datos recientes indican que ciertas señales de regulación negativa enviadas a las células NK durante la infección persistente podrían interrumpir su habilidad para mediar la maduración de las células dendríticas. El proceso de inhibir la presentación de antígenos durante la infección por HCV podría llevarse a cabo por medio de las proteínas virales sobre las células dendríticas. Los defectos transitorios en las funciones de las células en el curso de la hepatitis aguda podrían ser suficientes para alterar el tiempo de respuesta o la intensidad de los linfocitos T, y así favorecer la persistencia.

Otros tres mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica incluyen el escape por mutación de epítopes, la regulación y la anergia de los linfocitos T. Dichos mecanismos cuentan con mayor soporte experimental, pero su función en la persistencia de la infección no está del todo esclarecida.

la degradación de Iκ-Bα, que es necesaria para su translocación al núcleo. Por otra parte, la proteína Z de los arenavirus puede inhibir las vías de señalización promovidas por la RIG-1 al interactuar de manera directa con éste.

Los rotavirus, por medio de la expresión de su NSP1, tienen la capacidad de inhibir las vías de activación de interferones en diferentes niveles, de forma similar a la descrita para los arenavirus. El NSP1 promueve la degradación de IRF3 e IRF7; se notó que distintas especies de rotavirus son capaces de inducir la degradación de β-TrCP, un factor esencial para la activación de NF-κB e IRF, así como de inhibir la acumulación nuclear del STAT1, lo que impide el establecimiento de un estado antiviral autocrino y paracrino.

Mecanismos de evasión viral contra receptores de reconocimiento de DNA

Los virus de DNA desarrollaron diversas estrategias que les permiten replicarse y evadir el reconocimiento celular. Existen reportes de una serie de proteínas en los genomas de los papilomavirus y los herpesvirus que les permiten inhibir las respuestas mediadas por interferones y por los productos de los ISG. Las proteínas ICP0 (del inglés *Infected-Cell Polypeptide*, o proteína de la célula infectada 0) e ICP27 se expresan en la etapa temprana e intermedia, respectivamente, de la infección con herpesvirus; la ICP0 se une en forma directa al IRF3 y el IRF7, en tanto que el

booksmedicos.org

mecanismo de la ICP27 aún no se ha descrito. Ambas proteínas también poseen la capacidad de inhibir la activación del factor NF-κB, aunque esto se realiza por diferentes mecanismos.

Se sabe que la presencia de ICP0 en el núcleo origina la translocación de la proteasa USP7 (del inglés *Ubiquitin-Specific Protease 7*, o proteasa específica de ubiquitina 7) hacia el citoplasma, lo cual impide la acción del TRAF6 y el IKKγ al inhibir la actividad del factor NF-κB. A su vez, lo anterior promueve la degradación específica de la MyD88 y del adaptador Mal/TIRAP, e inhibe la señalización iniciada por el reconocimiento del DNA viral por TLR-9.

La ICP27 estabiliza al inhibidor IκB, ya que impide su degradación. Un mecanismo similar se observó en las infecciones mediadas por herpesvirus, los cuales son capaces de inhibir las vías mediadas por el complejo TBK1/STING mediante la expresión de la proteína $\gamma_1$34.5; ésta inhibe la activación del factor NF-κB al inhibir también la fosforilación del complejo IKKα/β. De forma homóloga a lo antes descrito para la nucleoproteína de los arenavirus, los herpesvirus codifican la proteína vhs con función de ribonucleasa de mRNA viral y celular, lo que conlleva una atenuación de las vías JAK y STAT, así como de la función de la polimerasa de RNA III, y el reconocimiento mediado por la PKR al inhibir la secreción de IFN-α e IFN-β y de los genes mediados por interferón. La inhibición de la activación del inflamasoma también se ha descrito para varias cepas de herpesvirus, ya que la proteína ICP0 promueve la degradación de IFI16 e impide la activación del inflamasoma; además, la ICP0 inhibe la formación de inflamasoma mediado por NLRP3, aunque no se ha determinado el mecanismo involucrado.

Por su parte, se ha observado que el HPV codifica la hidrolasa UCHL1 (del inglés *Ubiquitin-Carboxyl Terminal Hydrolase L1*), la cual poliubiquitina el factor TRAF3, reduce la fosforilación de IRF3 e inhibe la fosforilación del modulador p65 del factor NF-κB.

Evasión de los virus a la acción de la teterina

Algunos virus han desarrollado estrategias para inhibir la acción de la teterina; entre éstas destaca la codificación de una serie de proteínas por parte de los retrovirus.

Un ejemplo es la proteína Vpu codificada por varios lentivirus, que se asocia mediante sus dominios transmembranales con la teterina, lo que promueve su degradación dentro de los lisosomas y/o en los proteosomas. Por otro lado, aunque no se ha observado en todos los casos una degradación completa de la teterina, es aceptado que Vpu es capaz de secuestrar la teterina de su localización al inhibir su actividad. La proteína retroviral Nef inhibe la actividad de la teterina al interactuar con su dominio intracelular, lo que promueve su endocitosis al eliminarla en las membranas. La proteína Env del HIV2 es capaz de secuestrar la teterina en el trans-Golgi, por medio de la interacción directa de alta afinidad con los aminoácidos de su estructura, lo que evita su localización en la membrana celular.

Otros virus usan estrategias parecidas. El virus del ébola secuestra la teterina en compartimientos intracelulares mediante la producción de una glucoproteína de alta afinidad por la teterina; sin embargo, en forma alternativa se propuso que la glucoproteína puede promover el ensamblaje de nuevos viriones en sitios donde la teterina no puede ejercer su función. Se observó que la proteína K5 del herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi, de manera homóloga a la proteína Vpu de los lentivirus, posee la capacidad de secuestrar la teterina de las membranas y promover su degradación en los lisosomas o en los proteosomas. Asimismo, la lisis de la célula infectada inducida por varias familias de virus puede representar un mecanismo para evadir la acción de la teterina.

Viroplasmas

Recientemente, se descubrió la formación de estructuras membranales que contienen grandes cantidades de virus al interior de las células. La observación de dichas estructuras se asoció con un incremento en la replicación viral, por lo que fueron llamadas *fábricas virales* o viroplasmas. Diferentes estudios han descrito la formación de viroplasmas, en particular asociados a la iniciación y progresión de la replicación de RNA viral de las familias de arterivirus, flavivirus, coronavirus, picornavirus, alfavirus, nodavirus y reovirus. La formación de dichas estructuras demanda rearreglos en el citoesqueleto y el reclutamiento de membranas de varios organelos celulares, aunque se cree que provienen principalmente de membranas del retículo endoplásmico promovidas por la traducción de las proteínas virales, de la iniciación de procesos de autofagia como respuesta celular contra patógenos intracelulares, o bien del inicio de la respuesta celular ante el plegamiento incorrecto de proteínas. En la actualidad se dilucida el desempeño de las proteínas virales asociadas a la formación de estas estructuras. Los procesos de síntesis de lípidos promovidos por el virus de la hepatitis C y los virus Coxsackie desempeñan un papel muy importante en el proceso de formación de

booksmedicos.org

Recuadro 24-2. Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) es causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Se cree que, en la actualidad, cerca de 36 millones de personas se encuentran infectadas por el virus y que cada día se presentan de 80 a 85 mil casos nuevos. El virus fue originalmente identificado y aislado en el Instituto Pasteur de Francia en 1983, a partir de muestras de pacientes homosexuales que presentaban graves infecciones por patógenos oportunistas, como *Candida albicans*, *Pneumocystis jiroveci* y citomegalovirus. La confirmación del hallazgo de un nuevo virus se llevó a cabo en un laboratorio en Estados Unidos, donde se descubrió el tropismo específico que posee para infectar linfocitos Th, lo que causa inmunodeficiencias. Por ello, se le denominó virus de la inmunodeficiencia humana.

El virus puede aislarse a partir de muestras de fluidos corporales de los pacientes; por ejemplo, saliva, sangre, semen, fluidos vaginales, lágrimas, líquido amniótico o leche materna. Al ser expuesto a concentraciones mínimas de oxígeno, su viabilidad se ve comprometida de forma drástica. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los principales factores de riesgo para adquirir la infección son las relaciones sexuales sin protección, pues el coito promueve el contacto de los fluidos de una persona infectada con los de una sana, la drogadicción (debido al uso de agujas contaminadas), la realización de *piercings* y tatuajes, y la vía perinatal (en la que los fluidos de la madre infectada entran en contacto con el recién nacido).

Estructura y replicación viral

El HIV se categoriza en el género de los lentivirus por la velocidad en la que se replica. Pertenece a la familia de los retrovirus. La partícula viral, también denominada virión, contiene un genoma constituido por una cadena de RNA de cadena sencilla. Codifica con las proteínas virales necesarias para la replicación viral, envuelta en una membrana interior celular en forma de cono truncado. El virión posee un diámetro de 80 a 100 nm y lo rodea una envoltura membranal de composición bilipídica que proviene de la célula infectada, a partir de la cual sobresalen las glucoproteínas virales gp120 y gp41, mismas que están involucradas en la unión del virus con las células del hospedero. Al interior del virión se localiza la nucleocápside, que tiene forma icosaédrica y rodea y protege el genoma viral. De acuerdo con su composición genética y su variabilidad antigénica, se clasifican dos subtipos diferentes de HIV denominados HIV-1 y HIV-2. El subtipo HIV-1 es el más virulento y se le considera el causante de la pandemia mundial. Por otra parte, se describió que el subtipo HIV-2 induce una enfermedad menos agresiva, ya que la evolución es más lenta, la transmisión de madre a hijo es menos frecuente y parece ser endémico de zonas de África Oriental. Ambos subtipos virales codifican para las mismas proteínas estructurales, con excepción de las proteínas vpu y vpx; la primera presente en el subtipo 1 y la segunda en el subtipo 2.

Las proteínas responsables de la replicación viral se encuentran codificadas por los genes *gag*, *pol* y *env*. El gen *gag*, asociado al RNA durante la gemación de los virus de la célula infectada, da lugar a cuatro proteínas adicionales mediante proteólisis: las proteínas p6, p7, p17 y p24. Las proteínas p6 y p7 dan origen a la nucleocápside responsable de la incorporación del RNA a los nuevos viriones. La proteína p17 (una proteína accesoria cariofílica [afín al núcleo]) permite el transporte del DNA viral (transcrito a partir del RNA viral) al núcleo de células diferenciadas de modo específico. La proteína p24 da origen a la cápside durante las etapas finales de la gemación viral.

El gen *pol* da lugar, a su vez, a cuatro proteínas: p10, p15, p31 y p50. La aspartil-proteasa, denominada p10, da origen a las proteínas del gen *gag* y, mediante autoproteólisis, a las proteínas del gen *pol*. La RNAasa, llamada p15, se encarga de la separación de los heterodímeros de RNA-DNA viral durante la transcripción inversa. La proteína p31 incorpora el DNA viral al núcleo de la célula infectada por medio de tres diferentes actividades: una actividad de exonucleasa, que corta los extremos del DNA viral; una actividad de endonucleasa, que corta el DNA del huésped (de preferencia en sitios de alta actividad transcripcional), y una actividad de ligasa, que une el genoma viral con el del huésped. La p50 es la cuarta proteína codificada por el gen *pol*. Tiene actividad de transcriptasa inversa y una función dual, pues depende de RNA y DNA. En una primera etapa, su función es promover la síntesis de la primera cadena de DNA viral a partir del RNA viral; dicha cadena será utilizada como molde para la síntesis de la segunda cadena de DNA.

booksmedicos.org

Una vez que los nuevos viriones son sintetizados, geman en sitios adyacentes a la membrana celular y allí adquieren su envoltura. En esta etapa, el gen *env* viral promueve la transcripción de 72 espículas proteínicas, compuestas por las proteínas virales gp41 y gp120 arregladas en forma de trímero. Tales estructuras resultan esenciales para la invasión viral a las células del huésped. Cuando el virus infecta las células hospederas comienza a replicarse en su interior; en este paso, las proteínas reguladoras y accesorias virales tat, rev, vif y vpu intervienen de manera activa al determinar la evolución crónica o aguda de la enfermedad.

La proteína tat tiene dos formas: la primera es corta, de 72 aminoácidos, se expresa en etapas tempranas de la infección y actúa como transactivador para la transcripción del RNA viral; la segunda forma es larga, 101 aminoácidos, se expresa en etapas tardías de la infección y promueve la transcripción del resto de la cadena viral.

La proteína rev regula y promueve el transporte del mRNA vírico hacia el citoplasma celular para que sea traducido. La proteína vif, de 193 aminoácidos, normalmente se encuentra en niveles bajos al interior de los viriones e interacciona con el RNA viral al estimular el ensamblaje y la maduración de nuevos viriones. Se debe hacer enfásis en que se sabe que vif es capaz de inhibir la acción de la proteína celular antiviral ApoBEC3G, pues la secuestra al interior de los nuevos viriones, lo que a su vez origina niveles muy altos de mutaciones en el genoma viral.

Por su parte, la proteína vpu, de 81 aminoácidos, se acumula en el aparato de Golgi y en los endosomas de la célula hospedera y presenta dos funciones principales en la infección. En conjunción con otra proteína viral accesoria, denominada Nef, la vpu es responsable de la reducción en la expresión de las moléculas de CD4 de la superficie celular y de las moléculas del MHC-I. Dicha acción se lleva a cabo mediante la interacción de dichas moléculas con las proteínas celulares CD4 y b-TrCP, lo cual induce la ubiquitinación de CD4 y MHC-I y su subsiguiente degradación en el proteasoma, a la vez que promueve la sobreexpresión de la proteína viral gp120 en las membranas celulares. Además, se encontró que el desprendimiento de viriones de la membrana celular es dependiente de la actividad de vpu por medio de la unión, y posterior inhibición, de la proteína antiviral teterina. Hasta el momento, se acepta que la función conjunta de las proteínas vpu y nef es esencial para que la infección por HIV progrese hacia el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Otro factor determinante de la patogenia y de la enfermedad causada por el virus es el tropismo específico que presenta por células de origen mieloide, en particular los linfocitos Th. Por esta capacidad, se reconocen hasta el momento dos subtipos virales: los M-trópicos y los T- trópicos. En los estados iniciales de la infección, los virus M-trópicos se unen a la molécula CD4 y al receptor membranal CCR5, presente en varias células de origen monocítico (como las células dendríticas y los monocitos). La infección del virus a las células dendríticas resulta un paso muy importante en la patogenia de la enfermedad, ya que las células dendríticas infectadas constituyen el principal mecanismo por el cual los linfocitos Th se infectan mediante transmisión intracelular. Dichas células constituyen el principal reservorio del virus, que le permiten pasar desapercibido por el sistema inmunológico, y que la infección se establezca de manera crónica. Hace poco, se observó que las mutaciones en el gen viral *env* de la gp120 viral promueven el cambio de tropismo M-trópico hacia T-trópico; la proteína gp120 mutante es capaz de unirse a las moléculas de CD4 y al receptor para quimiocinas CXCR4. Este cambio se ha asociado con más frecuencia a etapas tardías de la enfermedad y se ha correlacionado con la progresión de la misma hacia etapas más avanzadas.

Historia natural de la infección con HIV

Desde la perspectiva clínica, la infección con HIV se divide en distintas etapas, determinadas por el conjunto de síntomas clínicos que presentan los pacientes en respuesta a la infección. La progresión de las etapas está directamente relacionada con la respuesta inmunológica del hospedero frente a la infección. Hasta el momento, se establecieron tres etapas principales: una fase aguda, una fase crónica y, por último, el sida.

La fase aguda comienza en el momento de la infección con el virus, cuando éste se propaga con rapidez por el cuerpo de la persona infectada y el HIV se multiplica al interior de las células del huésped hasta alcanzar niveles elevados de partículas virales. Es importante hacer notar que, durante esta fase, un alto porcentaje de las personas infectadas son asintomáticas y sólo presentan síntomas clínicos asociados

booksmedicos.org

Recuadro 24-2. Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) (continuación)

a otras infecciones virales; por ejemplo, gripe, fiebre, diarrea, malestar corporal, sudoración nocturna y vómito. Por ello, la mayoría de los pacientes no recibe tratamiento específico. En esta etapa la infección del virus a los linfocitos Th es máxima y éstos se incrementan en la sangre de los pacientes.

La fase crónica de la infección se caracteriza por los altos niveles de replicación viral en el hospedero; sin embargo, hay ausencia de síntomas, por lo que también se le ha denominado etapa de latencia clínica. En este periodo, el sistema inmunológico es capaz de restituir los niveles normales de linfocitos afectados por la enfermedad, así que los síntomas no son evidentes. La fase crónica puede prolongarse por años, en el trascurso de los cuales el paciente no recibe tratamiento alguno. La constante infección de los linfocitos Th (debida a la creciente tasa de replicación e infección viral) comienza a afectar al hospedero, quien ya no es capaz de restituir los niveles de linfocitos Th a los niveles normales. Se calcula que el paciente puede desarrollar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida en un plazo de 5 a 10 años. Al término de la fase crónica, el hospedero comienza a mostrar los síntomas asociados al SIDA, entre los que se encuentran dermatitis, úlceras bucales y foliculitis.

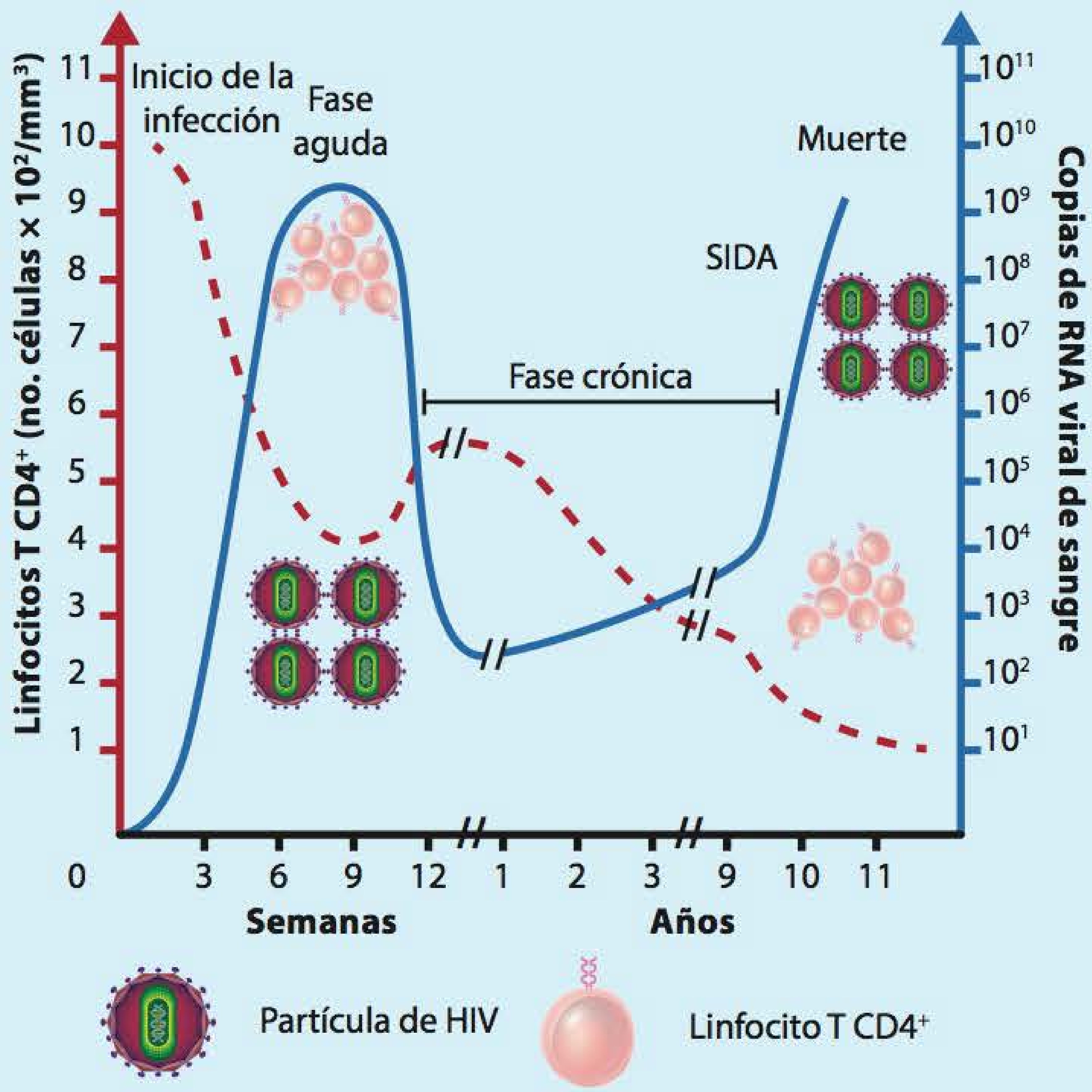


Figura 24-2-1. Progresión de la infección por HIV
Progresión de la infección por HIV, en rojo (eje de las Y a la izquierda) se muestra el número de linfocitos T $CD4^+$ circulantes en sangre durante la enfermedad, como lo demuestra la línea punteada del mismo color conforme la enfermedad progresa el número de dichas células disminuye de manera significativa a lo largo de los años. Por otra parte en el eje de las Y a la derecha en azul se muestra el número de copias de RNA viral en sangre y su progresión a lo largo de la enfermedad se muestra en la línea discontinua del mismo color, la cual muestra que durante la fase aguda se incrementa el número de RNA virales en sangre, posteriormente dicha cantidad disminuye durante la fase crónica y finalmente cuando los síntomas del SIDA aparecen el número de genomas de RNA virales incrementa nuevamente.

La última etapa de la enfermedad se caracteriza por la capacidad disminuida del sistema inmunológico del hospedero para contender contra infecciones de cualquier tipo, por lo que de manera constante se presentan síntomas de neumonía, tuberculosis y candidiasis, así como los de infecciones producidas por otras bacterias oportunistas. En un alto porcentaje de los casos, esto provoca la muerte del paciente.

viroplasmas. Asimismo, se observó que la sobreexpresión en las células de las proteínas 3A y 2BC, las proteínas NSP3 de los arterivirus, las NSP4 de los coronavirus y el complejo NSP2–NSP5 de los rotavirus puede generar viroplasmas funcionales o estructuras similares a éstos.

En los virus con genoma de DNA no se ha observado la formación de viroplasmas, aunque se describió la formación de estructuras parecidas. Tales estructuras, denominadas agregasomas, carecen de membranas. Los agregasomas son inclusiones celulares de localización pericentriolar que se organizan alrededor del centro organizador de microtúbulos en respuesta a la agregación de proteínas.

Los agregasomas y los viroplasmas comparten algunas características, entre las que se encuentran la inclusión de mitocondrias y chaperonas celulares, y el confinamiento al interior de filamentos de

booksmedicos.org

vimentina reorganizados. Se ha propuesto que, de forma homóloga a lo observado con los viroplasmas, los DNA virales se organizan en estas estructuras después de entrar a la célula, pues se forma un complejo entre su genoma y la proteína celular dineína que promueve la formación de estructuras similares a las de agregados proteínicos. La formación de viroplasmas o agregasomas, según sea el tipo de virus, puede resultar beneficiosa para la replicación, ya que es posible que confiera resistencia ante los mecanismos de reconocimiento intracelulares. La formación de agregasomas no evita la formación de viroplasmas; ambos se pueden observar al mismo tiempo, aunque en localizaciones independientes, cuando una célula es coinfectada con virus de RNA y DNA.

Modulación viral de la respuesta inmunológica

Células dendríticas

Durante las infecciones virales, el daño ocasionado al hospedero puede ser un efecto colateral de la activación del sistema inmunológico. Dado que las células dendríticas tienen una función fundamental en la diferenciación del fenotipo de los linfocitos Th, pueden favorecer que aumente la gravedad de una enfermedad viral. Ciertos virus aseguran su persistencia induciendo la producción de citocinas que suprimen la respuesta celular tipo Th1; algunos ejemplos de este mecanismo incluyen la interacción del HIV con la molécula DC-SIGN, que está asociada a la inducción de una respuesta de tipo Th2. Ésta favorece la persistencia de la infección; el RSV tiene la capacidad de inhibir la producción de interferón y de IL-12p70, y el CMV codifica proteínas con actividad antiinflamatoria, como la IL-10. Otros virus afectan distintos estadios y eventos de la maduración de las células dendríticas: el HCV inhibe la expresión de las moléculas MHC-II, en especial el HLA-DR; el virus del sarampión y el RSV desestabilizan la interacción entre las células dendríticas y los linfocitos T; el HSV disminuye la expresión de moléculas de coestimulación en las células dendríticas; la proteína no estructural 1 (NS1) del virus de la influenza bloquea el proceso de maduración de las células dendríticas, mientras que el virus *vaccinia* induce su maduración, pero interfiere con la presentación antigénica.

Varios trabajos reportan que la cantidad de células dendríticas repercute en el curso de una infección viral. Así, la gravedad de la infección por el HSV es inversamente proporcional a la frecuencia de pDC en circulación: se observó que los pacientes con necrosis retinal aguda por el HSV tienen bajas cantidades de pDC en circulación. De la misma forma, la baja frecuencia de pDC en individuos con infección primaria por el HIV está asociada a una alta carga viral en el plasma. Las frecuencias bajas de esta población pueden estar determinadas genéticamente en el hospedero o ser resultado de la presencia de partículas virales; por ejemplo, el HCV que induce apoptosis en las pDC o el HIV que favorece la acumulación de las pDC en los órganos linfoides a consecuencia de la alta replicación viral de los mismos. Ciertos virus, como los lentivirus, permiten que las células dendríticas los capturen, migren y los transporten a los órganos linfoides; allí los lentivirus encuentran su célula blanco de infección. A su vez, los virus que no tienen tropismo por células linfoides, como el HCV, aprovechan las funciones de las células dendríticas para diseminarse y llegar a su célula blanco.

Linfocitos T

En infecciones como la del RSV, los linfocitos T no sólo participan en la eliminación del microorganismo, sino también en la patología de la enfermedad. Por ejemplo, el infiltrado de linfocitos Th2 contribuye al reclutamiento de eosinófilos y favorece la inflamación en el pulmón; durante la infección aguda por el HSV los linfocitos Th son cruciales para el control de la infección; los macrófagos, los linfocitos Tγδ y los linfocitos Tc controlan la diseminación del virus hacia el sistema nervioso (en particular, los linfocitos Tc mantienen al HSV en un estado latente en las neuronas sensoriales mediante mecanismos no citolíticos), y en infecciones por el HBV, los linfocitos Tc están implicados de igual forma en los mecanismos de eliminación del virus y en el daño hepático.

Se sugiere que los linfocitos Treg naturales, que se caracterizan por ser $CD4^{+}CD25^{+}Foxp3^{+}$, participan en el transcurso de las infecciones de naturaleza viral y afectan tanto la intensidad de la respuesta inmunológica como el resultado de la infección. Experimentos en ratones a los que se eliminó la población de linfocitos Treg naturales antes de infectarlos por el HSV, reportaron una respuesta inmunológica más intensa respecto a la cantidad de linfocitos Th, lo mismo que una mayor capacidad proliferativa y citotóxica de los linfocitos Tc, y el aumento en los niveles de anticuerpos en los sitios de infección; en este mismo sentido, se detectaron células de memoria más eficientes. Algunas investigaciones se han enfocado en la influencia que pueden tener los linfocitos Treg naturales durante la infección crónica por el HCV; los resultados indican que los linfocitos Treg

booksmedicos.org

naturales pueden favorecer la persistencia viral por la regulación de los linfocitos T efectores mediante la secreción de IL-10 que, según se sabe, es capaz de modular la actividad protectora del IFN-γ producido por los linfocitos Th, lo que correlaciona con el desarrollo de infecciones persistentes.

Inducción e inhibición de apoptosis en células infectadas por virus

La apoptosis es un proceso controlado a nivel genético que está involucrado en la regulación de la homeostasis, el desarrollo tisular y las actividades del sistema inmunológico, ya que permite la eliminación de las células cuya función y tiempo de vida media se han cumplido, de las que tienen daños en su genoma o que han sido infectadas por microorganismos, como los virus. La apoptosis se caracteriza por la condensación de la cromatina, fragmentación del DNA, contracción celular y formación de cuerpos apoptóticos.

En el contexto evolutivo, los virus han desarrollo una serie de herramientas que les permite hacer frente a las diversas respuestas antivirales del hospedero. Durante apoptosis, los componentes celulares y los viriones son contenidos en cuerpos apoptóticos, los cuales son fagocitados por las células circundantes con capacidad fagocítica. Este hecho limita intensamente la respuesta inflamatoria y favorece la diseminación de la infección sin que las partículas virales sean detectadas por los componentes celulares y humorales (anticuerpos y enzimas hidrolíticas). Varios ejemplos evidentes de lo anterior se presentan durante la infección por adenovirus, que puede favorecer la apoptosis por medio de la inducción de p53, por la activación de PP2A o al incrementar la sensibilidad al TNF. Así, la proteína E7 de los papilomavirus induce la expresión de p53, mientras que la proteína E2 suprime la expresión de la E6 durante la infección. La proteína NS1 del parvovirus B19 ocasiona el rompimiento de las hebras de DNA e induce el arresto del ciclo celular en la fase G. Los herpesvirus 6 y 7 inducen la expresión del TNFR1 tanto en las células infectadas como en las células vecinas. El EBV, mediante la proteína EBNA3C que se une a la proteína Rb, promueve la progresión del ciclo celular. El HBV induce la expresión de p53 a través de la MEKK y el *c-myc* e induce la sensibilidad al TNF. El HIV incrementa el estado oxidativo de las células infectadas, aumenta los niveles de Ca^{2+} intracelular, forma agregados por medio de la glucoproteína 160 (Gp160), interacciona con el receptor CXCR4 en neuronas mediante la Gp120/gp41 e induce el arresto del ciclo celular por la presencia de Vpr. El *core* proteínico del HCV se une al dominio intracitoplasmático del TNFR1 e inhibe la activación de NF-κB. El RSV favorece la inducción de interferón y de caspasa-1. Los virus de la influenza A y B inducen la expresión de Fas.

En contrapartida, algunos virus tienen la capacidad de inhibir la apoptosis. Por ejemplo, los virus *vaccinia*, influenza y HSV-1 inhiben la respuesta a interferón mediante el bloqueo de PKR o de la RNAasa L. Los myxomavirus inhiben la respuesta de la Fas y del TNF. El HPV, el HBV y los adenovirus inducen la degradación de p53 por el proteasoma. El citomegalovirus secuestra p53. El HCV y el HTLV-1 bloquean la transcripción de p53 en el citoplasma. El EBV y el HIV inducen la expresión de los miembros de la familia de Bcl-2. Los adenovirus y el EBV actúan como homólogos de Bcl-2. Los virus *vaccinia* y los myxomavirus favorecen la producción de inhibidores de caspasas. Por último, el HSV induce un efecto antioxidante en las células (Tabla 24-1).

Vacunación

La efectividad de las vacunas en el transcurso de la historia es variable. Los grados de éxito han sido distintos, desde la desaparición oficial de casos de viruela en los años 70 del siglo pasado, hasta la incapacidad de la industria para desarrollar vacunas eficientes contra la epidemia de Ébola a principios de este siglo. Se cree que las primeras vacunas fueron ensayadas en Asia alrededor del año 200 a.C., donde se usaron virus completos con actividad reducida. De esta forma, se tomaban las pústulas o la pus de pacientes con signos leves de una enfermedad y se inoculaban en otras personas, con el fin de inducir una respuesta inmunológica. Ya en el siglo XVIII, Edward Jenner inició los experimentos modernos de vacunación al inducir inmunidad contra la viruela en humanos mediante cepas atenuadas de viruela de vacas. En el siglo XIX, los experimentos realizados por Luis Pasteur demostraron la efectividad del tratamiento con agentes patógenos atenuados para prevenir el desarrollo de una enfermedad. En ese entonces, se acuñaron los términos vacuna y vacunación, en honor a los experimentos realizados por Jenner con base en pústulas de vacas.

La investigación acerca de las vacunas ha permitido avances significativos en este campo. En la actualidad, gracias a estos avances se desarrollan vacunas contra diferentes cepas virales, por lo general con cepas atenuadas o inactivadas. Las vacunas atenuadas consisten en cepas de virus debilitadas, obtenidas a

booksmedicos.org

Tabla 24-1. Virus y productos de genes virales que inducen apoptosis

Familia de virus	Virus	Proteína (gen)	Mecanismo
Adenoviridae	Adenovirus	EIA	• Induce sensibilidad a TNF
			• Induce la expresión de p53 y la estimulación del ciclo celular
		E4orf4	• Activa la PP2A e induce la apoptosis
		E3-11.6K	• Desconocido
Papovaviridae	SV40	Antígeno T grande	• Induce la expresión de p53 y la estimulación del ciclo celular
	Virus de polioma	Antígeno T grande	• Induce la expresión de p53 y la estimulación del ciclo celular
		Antígeno T mediano	• Induce la sensibilidad al TNF
	Virus del papiloma	E7	• Induce la expresión de p53 y la estimulación del ciclo celular
		E2	• Suprime la expresión del E6 durante la infección
Parvoviridae	MVM, B19	NSI	• Causa el rompimiento de las hebras de DNA
			• Induce el arresto del ciclo celular en G2
Circoviridae	CAV	VP3 Apoptin	• Desconocido.
Herpesviridae	HHV6/7	Desconocido	• Induce la expresión del TNFR1 en las células infectadas y aledañas
	EBV	EBNA3C	• Enlaza el Rb y promueve el ciclo celular
		EBNA1	• Se expresa en la ausencia de otras proteínas virales latentes. • Mecanismo desconocido
Baculovirus	AcNPV	IE-I	• Desconocido.
Hepadnaviridae	Virus de hepatitis B	HBx	• Induce la sensibilidad al TNF
			• Activa la MEKK, que a su vez induce la expresión de c-myc y p53
			• Mecanismo desconocido independiente de p53
Retroviridae	HIV-I	Tat	• Regulación por incremento del promotor del FasL
			• Aumenta el estado oxidativo de las células T infectadas
	HTLV-I	Tax	
		Gp160	• Forma agregados, aumenta el Ca++ intracelular
		Gp120/gp41	• Interactúa con el receptor de quimiocinas CXCR4 en las neuronas
		Vpr	• Induce la detención del ciclo celular en G2

(*continúa*)

booksmedicos.org

Tabla 24-1. Virus y productos de genes virales que inducen apoptosis (*continuación*)

Familia de virus	Virus	Proteína (gen)	Mecanismo
Togoviridae	Semliki Forest virus	Región NS	• Desconocido
	Sindbis virus	E1, E2	• Regula NF-κB (en las neuronas)
Flaviviridae	Virus de hepatitis C	Proteína nuclear	• Enlaza el dominio citoplasmático del TNFR1m e inhibe la activación del NFκB
Floating genus: arterivirus	PRRSV	Producto del gen *Orf5*	• Desconocido
Paramyxoviridae	Virus Sendai	Proteína C	• Desconocido
		Leader region	• Puede implicar la inducción de interferón
	NDV	Desconocido	• Inducción de interferón y del TNF
	RSV	Desconocido	• Inducción del interferón y la caspasa-I
Orthomyxoviridae	Influenza A/B	Desconocido	• Regulación positiva de la expresión del Fas, que puede ser mediada por la PKR
Reoviridae	Reovirus	σ 1 (capsid)	• Desconocido
	Rotavirus	NSP4	• Pérdida de la permeabilidad de la membrana plasmática (necrosis)
Birnaviridae	IBDV	NS y VP2	• Desconocido

partir de una cepa silvestre infectiva mediante pasajes en cultivo repetitivos, o por medio de modificaciones genéticas en el laboratorio. El organismo resultante retiene la capacidad de replicarse y producir una respuesta inmunológica, pero no causa la enfermedad. La generación de vacunas atenuadas se basa en el hecho de que durante la replicación viral las polimerasas tienden a insertar errores de modo constante en los nuevos genomas, lo que resulta en la generación de progenies virales no infectivas que permiten su uso como agentes de vacunación. Hoy en día, se cuenta con vacunas de este tipo contra los virus de sarampión, parotiditis, rubéola, poliomielitis y fiebre amarilla, entre otros. Una de las principales desventajas de dicho método es la alta tasa de infecciones observada en pacientes con enfermedades crónicas que tienen una inmunosupresión, así como casos aislados en los que se reactiva o se induce la enfermedad.

Las vacunas inactivadas consisten en cepas virales crecidas en laboratorio que son inactivadas por métodos físicos y/o químicos, por lo que no pueden replicarse y, por lo tanto, no pueden producir la enfermedad en el hospedero. Tales vacunas son inoculadas de forma completa o sólo con fracciones del virus para inducir una respuesta inmunológica. La ventaja de este método es la eliminación de efectos adversos aun en personas inmunocomprometidas. Sin embargo, la respuesta inmunológica inducida suele ser incompleta, por lo que se requiere de varias inmunizaciones para incrementar su efectividad; además, las vacunaciones resultan ser inefectivas ante la aparición de nuevas cepas de virus, pues la respuesta protectora no es capaz de reconocer los antígenos modificados. En la actualidad, las vacunas inactivadas son parcialmente efectivas contra algunas cepas de influenza, poliomielitis, rabia y hepatitis A.

En los últimos tiempos, se desarrollan vacunas recombinantes; en éstas, las proteínas importantes para la replicación viral son expresadas mediante ingeniería genética en microorganismos no patógenos e inoculados en el paciente con el propósito de generar respuestas inmunológicas específicas. La ventaja de las vacunas recombinantes es que no se corre el riesgo de generar la enfermedad y es factible generar una respuesta inmunológica contra proteínas de expresión mediana y tardía del virus, al mismo tiempo que se eliminan los mecanismos del virus para inhibir dichas respuestas.

De manera homóloga, se intenta implementar vacunas de DNA, en las que el gen codificante para una o varias proteínas importantes para la replicación viral se insertan en seudoviriones o en partículas parecidas a viriones (VLP). Éstos son capaces de insertar el genoma en el hospedero y de generar una respuesta inmunológica específica al promover el reconocimiento de dichas proteínas, la presentación de antígeno y la generación de estados antivirales caracterizados por altos títulos de IFN-α y IFN-β

booksmedicos.org

en los pacientes. Al mismo tiempo, son incapaces de replicarse y generar la enfermedad. Dicha estrategia se intenta en estos momentos para tratar de inhibir la función de las proteínas oncogénicas E6 y E7 del HPV, contra la gp120 del HIV, responsable de la invasión a linfocitos Th, así como *Nef* (gp160) y *Env*, entre otros genes. Sin embargo, la efectividad de las vacunas de DNA se ve reducida por la aparición espontánea de nuevas variantes virales que no son afectadas por la respuesta inmunológica generada, y por el montaje insuficiente de la respuesta inmunológica.

El desarrollo, la implementación y el incremento en la efectividad de las vacunas contra infecciones virales constituye uno de los ejes primordiales de la investigación en virología. Gracias al conocimiento acerca de aspectos fundamentales implicados en la replicación viral, a lo largo de los años se han combatido con éxito varias enfermedades con los más altos índices de mortandad en la historia. Hoy en día, el impulso de nuevas tecnologías que permitan una descripción aún más detallada de aspectos antes desconocidos en la interacción virus-hospedero, abre nuevas perspectivas para la mejora de los esquemas de tratamiento actuales, y también para el desarrollo e implementación de nuevas vacunas.

Resumen

Las infecciones virales son una de las mayores preocupaciones en materia de salud en el mundo. Debido a la gran tasa de mutación que poseen los virus, constantemente surgen nuevas cepas con capacidades diferentes de infección, lo que ocasiona que cada año se registren brotes infectivos y muertes asociadas a estos patógenos. A pesar de esto, es notable que el sistema inmune, en muchos casos, sea capaz de controlar e impedir de manera efectiva la infección y dispersión de los virus.

El estado actual del conocimiento acerca de la interacción entre las cepas virales y las células del sistema inmune resulta fundamental para entender en forma precisa los procesos que se dan detrás del establecimiento, la progresión o la resolución de la infección.

Por ello, es importante describir el reconocimiento de los virus por diversas células del sistema inmune; en particular, el papel de los neutrófilos, las células dendríticas, los macrófagos, las células NK y los linfocitos T CD4 y CD8. También conviene profundizar en los receptores extracelulares e intracelulares que se encuentran en dichas células e intervienen en el reconocimiento del DNA y RNA virales, lo mismo que en las vías de señalamiento implicadas en el montaje del estado antiviral caracterizado por la secreción y acción de los interferones.

Cabe hacer particular énfasis en las moléculas virales implicadas en la evasión del reconocimiento durante la entrada del virus a la célula blanco, en las moléculas virales que intervienen en la evasión del reconocimiento del DNA y RNA viral en el citoplasma, en el papel de la formación de viroplasmas para favorecer la replicación viral, en la inhibición o inducción de apoptosis, así como en las moléculas virales involucradas en inhibir la acción de la teterina.

En la actualidad, se han realizado avances significativos en el campo de la vacunación, gracias a los cuales se están desarrollando vacunas contra diferentes cepas virales, por lo general con cepas atenuadas o inactivadas, y se ensayan estrategias de vacunación para combatir las infecciones virales.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de Sophia Montserrat Durón Gutiérrez, estudiante de la carrera de Químico Clínico Biólogo, de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Lecturas sugeridas

Belz G, Mount A, Masson F. Dendritic cells in viral infections. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2009;(188):51-77.

Boasso A. *Type I interferon at the interface of antiviral immunity and immune regulation: the curious case of HIV-1*. Scientifica. 2013;580968.

Lester SN, Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *Journal of Molecular Biology*. 2014;426(6) 1246-1264.

Rosendahl Huber S, van Beek J, de Jonge J, Luytjes W, van Baarle D. T cell responses to viral infections –opportunities for Peptide vaccination. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:171.

Wilkins C, Gale M Jr. Recognition of viruses by cytoplasmic sensors. *Current Opinion in Immunology*. 2010;22(1):41-47.

booksmedicos.org

Capítulo 25

Respuesta inmunológica frente a hongos

Gloria M. González González • Rogelio de Jesús Treviño-Rangel • Adrián G. Rosas Taraco

Introducción

Contenido del capítulo

Activación de la respuesta inmunológica innata en la infección fúngica
Mecanismos fúngicos de evasión de la respuesta inmunológica
Serodiagnóstico en micología clínica
Desarrollo de vacunas contra patógenos fúngicos
Lecturas sugeridas

La primera característica fundamental de los hongos es la estructura de estos microorganismos, que puede ser tubular (denominada hifa) o una célula ovalada o redondeada independiente (llamada levadura). Las hifas se reproducen mediante la formación de estructuras denominadas conidias o esporas, mientras que la reproducción de las levaduras es por gemación. La blastoconidia resultante puede separarse de la célula madre o permanecer unida y producir ella misma otra blastoconidia. Bajo ciertas condiciones, el alargamiento continuo de la célula madre antes de la gemación resulta en una cadena de células alargadas llamadas seudohifas. Algunos de los hongos patógenos de los humanos cambian la forma en que crecen durante el proceso de invasión de tejidos. Estos patógenos, conocidos como dimórficos, suelen cambiar de una forma hifal multicelular en el ambiente natural (fase infectante) a una forma de una sola célula gemante en tejidos (fase parásita). Tales cambios morfológicos se deben a estímulos ambientales o del hospedero que facilitan la evasión de la respuesta inmunológica o la diseminación del hongo (Figura 25-1).

Además, los hongos son heterótrofos, lo que significa que no pueden sintetizar sus compuestos orgánicos; por lo tanto, obtienen sus nutrientes secretando enzimas para la digestión externa de diversos sustratos y absorbiendo los nutrientes que fueron degradados. Tienen una organización celular eucariota que está protegida por una pared celular rígida muy compleja, compuesta sobre todo de carbohidratos, como mananos, betaglucanos y quitina, entretejidos en una matriz de proteínas. Dicha estructura única confiere una fuerte protección contra toda clase de agresiones ambientales, incluido el ataque del sistema inmunológico.

Los hongos son los microorganismos menos estudiados, aunque se estima que hay 1.5 millones de especies fúngicas en el ambiente y que alrededor de 500 hongos están relacionados con enfermedades en los seres humanos. Lo anterior se debe, en parte, a la baja frecuencia de enfermedades invasivas en ausencia de factores de riesgo específicos, a pesar de la ubiquidad de la distribución de estos patógenos. Cabe mencionar que existe una alta probabilidad de que las personas inmunocompetentes padezcan a lo largo de su vida alguna infección fúngica en la piel o las mucosas; estas infecciones no provocan mortalidad y por lo regular la lesión se cura con agentes antifúngicos convencionales.

booksmedicos.org

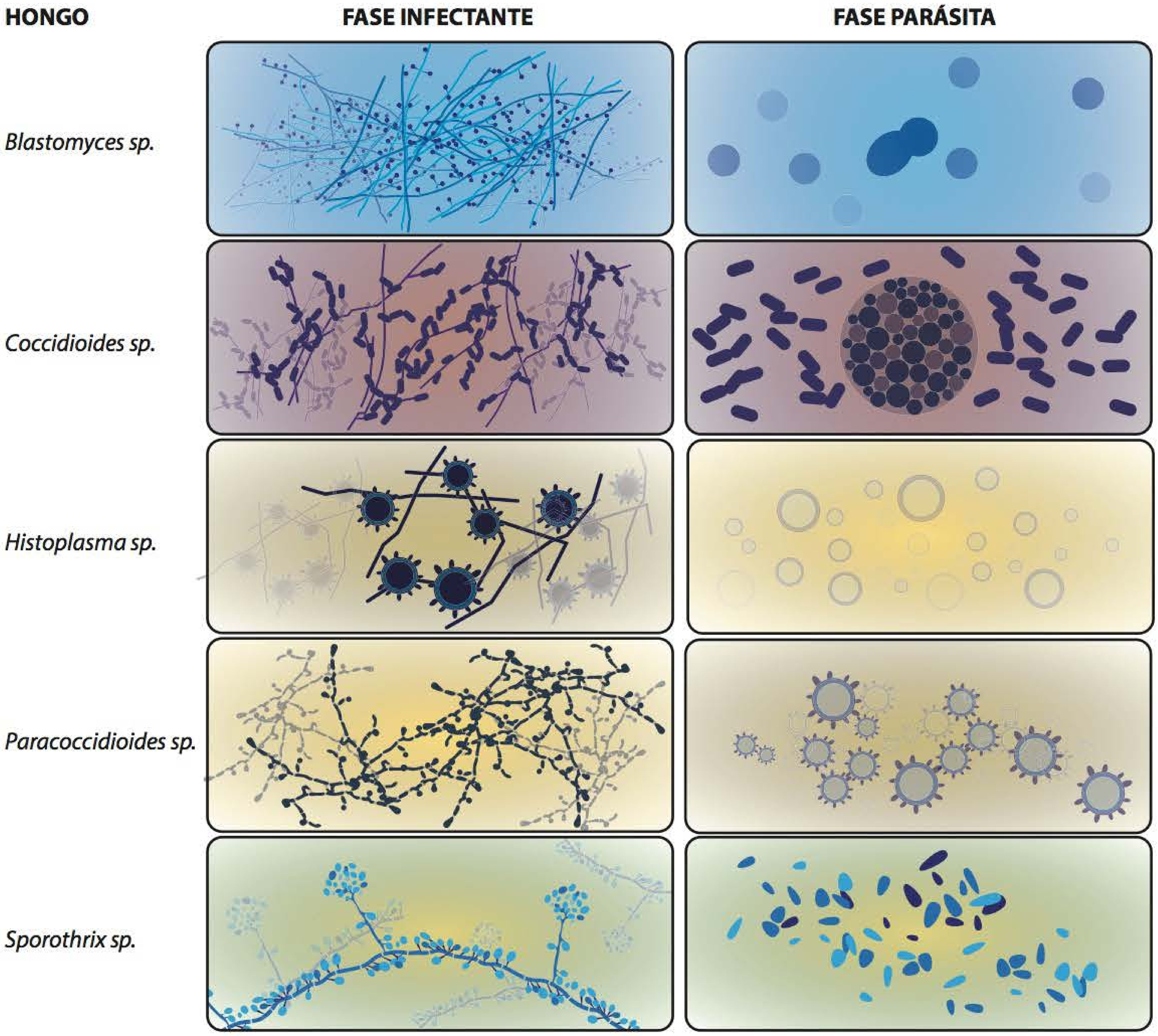


Figura 25-1. Cambios morfológicos de algunos hongos patógenos
Los patógenos fúngicos dimórficos son hongos capaces de alternar entre dos distintas formas o fases con base en estímulos ambientales y del hospedero. La fase micelial del hongo resulta ser la forma infectante del mismo, y una vez dentro del hospedero da lugar a la fase parásita.

Entre las infecciones fúngicas más comunes están las superficiales, causadas sobre todo por dermatofitos, que afectan alrededor de 25% de la población mundial. Las infecciones superficiales de la mucosa genital provocadas por *Candida* sp. también son muy comunes. Para el caso de las vulvovaginitis se estima que cerca de 50 a 70% de las mujeres en edad reproductiva sufren al menos un episodio de esta patología. Un escenario por completo diferente y preocupante es el de aquellos individuos que presentan alteraciones en el sistema inmunológico o presentan una ruptura de las barreras físicas; estas condiciones los hacen susceptibles a infecciones fúngicas invasivas, que son difíciles de diagnosticar y tratar. Con frecuencia se asocian con altas tasas de mortalidad, de 30 a 50%, a pesar de la introducción de nuevas clases de antimicóticos. La incidencia de las infecciones fúngicas invasivas ha aumentado de modo sustancial en las últimas décadas debido a la pandemia de HIV/sida, a los modernos tratamientos inmunosupresores y a las intervenciones médicas invasivas. Estas últimas generan una situación paradójica, ya que algunos de los mayores factores de riesgo que predisponen a la adquisición de infecciones fúngicas invasivas son la admisión a unidades de cuidados intensivos, el trasplante de órganos, las cirugías extensas, el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, la aplicación de quimioterapia y el uso de catéteres centrales endovenosos.

Muchas especies de hongos son responsables de infecciones que acaban con la vida de millones de

booksmedicos.org

pacientes cada año; sin embargo, su contribución a la carga global de enfermedad se desconoce. Hace poco se reportó que más personas mueren cada año debido a infecciones fúngicas invasivas que a tuberculosis; el pronóstico para los pacientes con estas infecciones graves ha permanecido casi sin cambio en las últimas dos décadas. Más de 90% de las infecciones invasivas resultan de los siguientes hongos: *Cryptococcus* sp., *Candida* sp., *Aspergillus* sp. y *Pneumocystis jirovecii*. No obstante, los datos epidemiológicos de las infecciones fúngicas son notoriamente pobres debido al subdiagnóstico.

Activación de la respuesta inmunológica innata en la infección fúngica

Los hongos, a diferencia de los patógenos bacterianos o virales, poseen varias particularidades respecto a su interacción con las células del sistema inmunológico del hospedero. Por ejemplo, algunas especies fúngicas como *Coccidioides* sp., *Histoplasma* sp. y *Sporothrix* sp. son dimórficas, lo que las hace capaces de llevar a cabo una morfogénesis en respuesta a estímulos ambientales o propios del hospedero. Esto facilita la evasión inmunológica, diseminación y posterior ocupación del nicho biológico en el hospedero. Además, todos los hongos están protegidos por una pared celular: una malla flexible y muy compleja de polímeros de carbohidratos, entre éstos los mananos, betaglucanos y la quitina, entretejidos en una matriz de naturaleza proteica. La composición de la pared celular varía ampliamente según la especie. Por ejemplo, *Histoplasma capsulatum* expresa una forma única de alfa(1,3) glucano que protege su capa de betaglucano y facilita el proceso de invasión; por su parte, *Cryptococcus neoformans* presenta una gruesa capa de melanina que protege al hongo de agresiones externas. En general, la pared celular fúngica es una estructura única que confiere una fuerte protección contra todo tipo de estrés ambiental y es la principal fuente de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés), los cuales median la interacción hongo-hospedero durante el proceso de reconocimiento por parte de las células del sistema inmunológico.

Las células de la respuesta inmunológica de los mamíferos expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas en inglés) que son capaces de detectar las diferentes estructuras moleculares que componen las paredes celulares fúngicas (Tabla 25-1). Los principales PRR involucrados en la identificación de los PAMP fúngicos incluyen la familia del receptor de lectinas tipo-C, como Dectina-1, Dectina-2, Mincle, SIGNR y el receptor de manosa; receptores *scavenger* (CD5 y CD36, entre otros); Galectina-3 y TLR. Este escenario dinámico se encuentra muy lejos de ser una simple interacción uno a uno entre cada PRR y su respectivo PAMP fúngico; de hecho, muchos PAMP (p. ej., los betaglucanos) pueden ser reconocidos por más de un receptor (Dectina-1 y TLR-2, entre otros); algunos PRR (como la Dectina-2) son capaces de reconocer más de un ligando, como es el caso de los alfaglucanos y mananos N-unidos. Además, diferentes células del hospedero poseen la capacidad de expresar diversas combinaciones de PRR, lo que confiere a cada tipo o linaje celular una habilidad única para identificar varias especies fúngicas.

Además, y para hacer más complejo aún el panorama, es importante recordar que muchos hongos pueden cambiar con rapidez entre diferentes morfotipos en respuesta a diversos estímulos en el hospedero, como los niveles de CO_2 o séricos. Un ejemplo característico es *Candida albicans* que puede identificarse al menos en cinco distintas formas que van de células levaduriformes blancas y opacas a seudohifa, hifa y clamidospora, cada una con sus peculiaridades clinicopatológicas. Este fenotipo dinámico complica la caracterización de la respuesta inmunológica del hospedero contra *C. albicans*, ya que dicho patógeno responde de modo continuo a su microambiente, enmascara de forma selectiva ciertos componentes de su pared celular y cambia cualitativamente los PAMP que expone en el hospedero.

Una vez que se lleva a cabo el acoplamiento de los PRR con sus ligandos en la pared celular fúngica, se activan varias vías de transducción de señales en las células del hospedero; éstas provocan la modulación transcripcional de gran número de genes inmunorreguladores que en última instancia dictan el tipo de respuesta inmunológica que se montará contra el hongo, la cual incluye respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias, respuestas tipo Th1, Th2, Th17, Th22 y Treg, lo mismo que respuestas mediadas por anticuerpos. La manera en que las defensas del hospedero promueven la depuración del patógeno o contribuyen a la exacerbación de la enfermedad depende de numerosos factores interrelacionados que aún no han sido del todo elucidados.

El reconocimiento inmunológico de los hongos durante un proceso infeccioso tiene lugar debido a la interacción específica de PRR propios de células fagocíticas y PAMP. En seguida se enlistan los

booksmedicos.org

Tabla 25-1. Principales PRR y sus ligandos afines en ciertos patógenos fúngicos

PRR	PAMP	Hongo
Dectina-1	Betaglucanos	*C. albicans* *A. fumigatus* *P. jirovecii*
Dectina-2	Alfamananos	*C. albicans* *P. brasiliensis* *H. capsulatum* *M. audouinii* *T. rubrum*
Mincle	Alfamanosa	*C. albicans* *Malassezia* sp. *F. pedrosoi*
TLR3	DNA, RNA no metilado	*C. albicans* *C. glabrata* *A. fumigatus*
TLR7	DNA, RNA no metilado	*C. albicans* *C. glabrata* *A. fumigatus*
TLR9	DNA, RNA no metilado	*C. albicans* *C. glabrata* *A. fumigatus*
TLR4	Mananos O-unidos	*C. albicans* *A. fumigatus* *C. neoformans*
TLR2 /TLR1	Fosfolipomananos	*C. albicans* *A. fumigatus* *P. brasiliensis*
TLR2 /TLR6	Fosfolipomananos	*C. albicans* *A. fumigatus* *P. brasiliensis*

principales PRR y sus ligandos afines en ciertos patógenos fúngicos.

Receptores tipo-Toll

Los receptores tipo-Toll se activan al unirse con mananos O-unidos, betaglucanos y ácidos nucleicos fúngicos. Se ha reportado que los receptores TLR-2, -3, -4, -6 y -9 están implicados en el reconocimiento de hongos de importancia clínica. La activación de TLR-2 y TLR-4 genera la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, entre éstas TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-6, MIP-2, MIP-1, G-CSF y GM-CSF. Mientras que las conidias de *A. fumigatus* activan macrófagos a través de TLR-2 y TLR-4, el desarrollo hifal de este hongo induce una pérdida selectiva de la respuesta proinflamatoria mediada por TLR-4, lo que afecta el equilibro Th1/Th2 y resulta en un estado ventajoso para el patógeno. Algunos reportes recientes indican que los polimorfismos en TLR-1 predisponen a candidemia, en tanto que los polimorfismos en TLR-4 predisponen a aspergilosis invasiva en pacientes con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Receptores de lectina tipo-C

Se ha reportado que los CLR (del inglés *C-Type Lectin Receptors*) (Dectina-1, Dectina-2, DC-SIGN, Mincle y el receptor de manosa) reconocen de manera

booksmedicos.org

colectiva componentes de la pared celular fúngica (mananos N-unidos, alfa y betaglucanos y quitina, entre otros), mientras que la Galectina-3 ha mostrado la capacidad de reconocer betamanósidos. La Dectina-1 reconoce betaglucanos en las paredes celulares fúngicas y dispara respuestas inmunológicas con producción de citocinas pro y antiinflamatorias. Sin embargo, mientras la forma levaduriforme de *C. albicans* exhibe betaglucanos en su superficie, la forma hifal del hongo esconde su malla de betaglucanos debajo de un recubrimiento de manoproteínas; así el dimorfismo ayuda a *C. albicans* a escapar de la fagocitosis mediada por Dectina-1.

El inflamasoma en la infección fúngica

En modelos murinos de candidiasis se ha evidenciado la importante función que tiene la IL-1β en la defensa del hospedero. La producción y liberación de esta citocina requiere dos señales independientes: por una parte, la regulación de la transcripción y traducción de pro-IL-1β; y por otra, la inducción de su corte proteolítico, que libera la forma activa IL-1β. Los hongos inician la activación de ambos pasos para la síntesis de IL-1β a través de la activación de caspasas dependiente de CLR por medio del ensamble de inflamasomas con distintas subunidades de composición. El receptor NLRP3 o NOD-LRP3 (receptores tipo dominio de oligomerización nucleotídica) y la proteína adaptadora ASC conforman el andamio del inflamasoma NLRP3 para la activación de la caspasa-1. En humanos se asociaron variantes alélicas en NLRP3 con candidiasis vulvovaginal recurrente. Por otro lado, se estableció el papel protector que juega el inflamasoma NLRC4 en la candidiasis sistémica, cuya función más importante puede encontrarse en el compartimiento estromal. Sin embargo, también se han reportado mecanismos alternos de procesamiento de IL-1β.

Activación y polarización de linfocitos Th por antígenos fúngicos presentados por las células presentadoras de antígenos

La señal de activación de los linfocitos Th por hongos y levaduras proviene del reconocimiento de sus PAMP por los PRR expresados sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos (APC). Una vez reconocido el patógeno se induce una serie de señales intracelulares que activan los factores de transcripción involucrados en la expresión de genes de citocinas en las APC. Las citocinas secretadas por las APC influyen sobre el perfil de secreción de citocinas de los linfocitos Th durante la presentación de antígenos. Los betaglucanos presentes en *C. albicans*, *P. jirovencii* y *A. fumigatus* desencadenan señales intracelulares a través de Dectina 1, en las que pueden presentarse dos escenarios:

a) Activación del inflamasoma NLRP3 que conduce a la producción de IL-1β; éste, a su vez, promueve el desarrollo de linfocitos Th17 e inmunidad antifúngica.
b) Activación del factor nuclear NF-κB que regula la producción de citocinas, como la IL-12, que promueven el desarrollo de linfocitos Th1 y la IL-6 e IL-23 involucradas en el desarrollo de linfocitos Th17.

Los alfamananos de *C. albicans*, *P. brasiliensis*, *H. capsulatum*, *C. neoformans*, *Microsporum audouinii* y *Trichophyton rubrum* interaccionan con la Dectina 2 para provocar la inducción de citocinas, como IL-6, IL-1β e IL-23; todas éstas favorecen el desarrollo de linfocitos Th17. El reconocimiento de residuos de manosa de *C. albicans*, *C. neoformans*, *Fonsecaea pedrosoi* y *P. jirovecii* por los PRR (p. ej., Mincle y el receptor de manosa) conduce a la polarización de linfocitos Th1 y Th17. Los TLR también participan en el reconocimiento de PAMP fúngicos, como TLR2 que reconoce fosfolipomanana de *C. albicans*, *A. fumigatus* y *P. brasiliensis* e induce, por un lado, la producción de TNF-α a través de la activación de NF-κB, o la inducción de linfocitos T reguladores (Treg) mediante la activación del factor de transcripción c-Fos. El TLR4 también reconoce manana de *C. albicans*, *C. neoformans* y *A. fumigatus*, lo que conduce al desarrollo de linfocitos Th1 (Tabla 25-2).

Citocinas producidas por linfocitos Th en el control antifúngico

Las citocinas proinflamatorias son importantes en el control de las infecciones causadas por hongos. La relevancia del TNF-α en la defensa contra hongos, como *C. albicans*, radica en la estimulación de la expresión de quimiocinas y moléculas de adhesión, de tal forma que promueve el reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares e incrementa la fagocitosis, además de que activa los mecanismos microbicidas de los fagocitos al favorecer la eliminación del hongo

booksmedicos.org

Tabla 25-2. Participación de la composición antigénica de varios hongos en la polarización de linfocitos T CD4⁺

Antígeno	Microorganismos	Polarización de T promovida
Betaglucanos	*C. albicans, P. jirovecii, A. fumigatus*	Th17
Alfamananos	*C. albicans, P. brasiliensis, H. capsulatum, C. neoformans, M. audouinii* y *T. rubrum*	Th17
Residuos de manosa	*C. albicans, C. neoformans, F. pedrosoi* y *P. jirovecii*	Th1 y Th17
Fosfolipomanana	*C. albicans, A. fumigatus* y *P. brasiliensis*	Treg
Manana	*C. albicans, C. neoformans* y *A. fumigatus*	Th1

invasor. Otra evidencia de la notable participación del TNF-α se observó cuando ratones *knock-out* para esta citocina murieron al ser infectados con *C. albicans*. El IFN-γ es una citocina secretada por los linfocitos Th1 que se ha asociado con la activación óptima de células fagocíticas; además, está asociada con la resistencia a candidiasis gástrica, anorrectal y sistémica aguda. Los pacientes infectados en forma recurrente con *Candida* sp. muestran una regulación negativa del IFN-γ, lo que demuestra el papel de dicha citocina en el control de la infección fúngica. En los últimos años se ha experimentado con la administración de IFN-γ en algunas infecciones micóticas y se observó que tiene un efecto sinérgico con la anfotericina B en contra de *C. neoformans*, mientras que en los casos de candidiasis participa en el control de la infección al incrementar la producción de ROS. En cuanto a modelos animales resistentes a *Coccidioides immitis,* éstos sobreexpresan IFN-γ.

Otra citocina asociada con una respuesta antifúngica es la IL-17A, cuya deficiencia conduce a un defecto en el reclutamiento de neutrófilos y fallas en el control de hongos patógenos. La IL-17A induce la secreción de quimiocinas que atraen a neutrófilos, G-CSF, péptidos antimicrobianos (como defensinas, mucinas y proteínas S100) y proteínas de la fase aguda (IL-6 y la proteína C reactiva, entre otras). Todas éstas contribuyen al control de patógenos fúngicos como *C. albicans* y *C. neoformans*. Por otro lado, la IL-17 provoca eosinofilia en los pulmones de ratones con exposiciones repetidas a las conidias de *A. fumigatus*, lo cual podría ser un hallazgo clave para desarrollar terapias en pacientes alérgicos a este hongo. La deficiencia de IL-22 se ha asociado con la susceptibilidad a candidiasis. La IL-22 induce la fosforilación de STAT3 en células epiteliales y, junto con la IL-17 y proteínas S100, controla la candidiasis. Las citocinas secretadas por linfocitos Th2 (como la IL-4, IL-5 e IL-6) promueven la activación y proliferación de linfocitos B; estos últimos se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos contra los antígenos fúngicos. Según se mencionó antes, las citocinas producidas por los linfocitos Treg son la IL-10 y el TGF-β; ambas citocinas se denominan inmunorreguladores negativos de la respuesta inflamatoria (Tabla 25-3).

Tabla 25-3. Efectos de las citocinas sobre patógenos fúngicos

Linfocitos T CD4⁺	Citocina	Efecto	Patógeno
Th1	TNF-α	• Estimula la expresión de quimiocinas y moléculas de adhesión	*C. albicans*
	IFN-γ	• Activación óptima de células fagocíticas. • Favorece la respuesta Th1. • Incremento de mecanismos microbicidas.	*C. albicans* *C. neoformans* *C. immitis*
Th17	IL-17A	• Induce quimiocinas atractantes de neutrófilos, G-CSF, péptidos antimicrobianos como defensinas, mucinas y proteínas S100. • Incrementa la eosinofilia en el pulmón.	*C. albicans* *C. neoformans* *A. fumigatus*
	IL-22	• En conjunto con IL-17 y las proteínas S100 controla la infección fúngica.	*C. albicans*
Th2	IL-4, IL-5 e IL-6	• Favorecen la respuesta de anticuerpos.	*C. neoformans*

booksmedicos.org

Participación de los linfocitos Tc en el control de las infecciones fúngicas

La participación de los linfocitos Tc ha sido menos estudiada en las infecciones fúngicas que la de los Th; a pesar de ello, existe evidencia de su activación por las APC que presentan antígenos fúngicos en el contexto molecular MHC I. En modelos animales de infección pulmonar por *P. brasiliensis* y *H. capsulatum* en ratones a los que se les eliminaron los linfocitos Tc, se determinó la importancia de dichas células en la eliminación de patógeno. En la infección por *C. neoformans*, la función principal atribuida a los linfocitos Tc es la lisis de las células fagocíticas infectadas con el hongo. Los linfocitos Tc se han asociado con la protección contra *Coccidioides* sp.; además, están relacionados con la inhibición del crecimiento de las hifas de *C. albicans*.

MECANISMOS FÚNGICOS DE EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Una vez que el hongo se ha establecido en el hospedero pone en marcha una serie de mecanismos de defensa que le permitirán evadir las agresiones del sistema inmunológico del hospedero, así como promover su persistencia en el mismo.

Regulación negativa de la respuesta inmunológica adquirida

El desarrollo de una respuesta de linfocitos Treg puede contribuir al control del proceso inflamatorio desencadenado por la interacción de los patógenos con los mediadores del sistema inmunológico. En la actualidad, se sabe que algunos patógenos de origen fúngico pueden romper el balance del proceso inmunorregulatorio e inducir un ambiente inmunosupresor que favorezca su persistencia en el hospedero a través de los linfocitos Treg y sus productos, como la IL-10 y el TGF-β. Tal es el caso de la candidiasis, en la que la expansión de linfocitos Treg promueve el incremento de la carga fúngica y bloquea la respuesta de linfocitos Th1 y Th2, que es significativa en el control del hongo. En los casos de paracoccidioidomicosis los linfocitos Treg también se asocian a la cronicidad.

Cryptococcus gattii puede regular en forma negativa la expresión de moléculas MHCII en células dendríticas así como su maduración, lo que conduce a una falla en la activación de linfocitos Th, sobre todo Th1 y Th17, además de que se regula negativamente la expresión de quimiocinas. En la infección por *S. schenckii*se observa una disminución de citocinas (IL-1, IL-17 e IL-18). Esta última está involucrada en la polarización de linfocitos Th1, por lo que la producción de citocinas y la respuesta celular mediada por estas células podría estar comprometida (Tabla 25-4).

Participación de los anticuerpos en las infecciones fúngicas

Los anticuerpos protegen al hospedero de procesos infecciosos mediante varios mecanismos complementarios, los cuales son multifactoriales y varían de modo considerable según las características del anticuerpo (concentración, especificidad, isotipo e idiotipo) y el patógeno en cuestión (intracelular o extracelular). El mecanismo más simple consiste en la interacción directa entre el anticuerpo y el patógeno, lo que causa su neutralización. Los factores adicionales que interaccionan con los anticuerpos incluyen

Tabla 25-4. Mecanismos de evasión de patógenos fúngicos a la respuesta inmunológica

Microorganismos	Mecanismo de evasión
C. albicans y *P. brasiliensis*	• Incremento de linfocitos Treg. • Favorece la persistencia y cronicidad del patógeno.
C. gattii	• Disminuye expresión de MHC-II. • Evita la maduración de células dendríticas. • Reduce la expresión de quimiocinas. • Disminuye la activación de linfocitos Th1 y Th17.
S. schenckii	• Regula las citocinas.

booksmedicos.org

constituyentes del sistema inmunológico innato, como el complemento y los componentes celulares, en especial neutrófilos, monocitos y macrófagos. Por su parte, el mecanismo más complejo, y a la fecha el menos entendido, implica que se una la función de los anticuerpos a la inmunidad dependiente de linfocitos T. En este sentido, algunos estudios señalan que la transferencia de anticuerpos aumenta la sobrevida de ratones infectados sin impactar de modo considerable la carga del patógeno, lo que conlleva a la formación del granuloma e inflamación, de manera mucho más organizada en presencia de anticuerpos que en su ausencia. Las principales funciones reconocidas de los anticuerpos, en particular en las infecciones fúngicas, incluyen la prevención de la adherencia, neutralización de toxinas, opsonización y citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC). La ausencia de una firme asociación entre las deficiencias en anticuerpos y la susceptibilidad a infecciones fúngicas, lo mismo que la presencia de anticuerpos específicos en pacientes con infecciones fúngicas progresivas ha proporcionado evidencia en contra de un papel protector de los anticuerpos en este tipo de infecciones. Sin embargo, es importante aclarar que la evidencia de la contribución de los anticuerpos a las defensas del hospedero o en la infección fúngica naturalmente adquirida es casi inexistente.

Evasión de detección y fagocitosis

Evitar el reconocimiento inmunológico

El reconocimiento del beta(1,3) glucano presente en la pared celular de los hongos lo realiza el sistema inmunológico del hospedero a través del receptor Dectina-1, el cual activa múltiples vías de señalización intracelular que promueven la fagocitosis y la posterior destrucción de las células fúngicas por los macrófagos. *C. albicans* enmascara esta capa de betaglucano debajo de una cubierta de manoproteínas, la cual puede quedar expuesta con tratamiento antifúngico o mutaciones en las vías de señalización que regulan la producción de componentes de la pared celular, lo que conduce a un mayor reconocimiento de betaglucano por Dectina-1 y a la fagocitosis de macrófagos y neutrófilos. Las manoproteínas también son importantes mediadores de reconocimiento y captación por los fagocitos.

Otros hongos también ocultan sus betaglucanos como estrategia de defensa antifagocítica. Por ejemplo, el quimiotipo levaduriforme de *H. capsulatum* recubre sus beta(1,3) glucanos con una capa de alfa(1,3) glucanos, la cual resulta esencial para su virulencia. La fase levaduriforme de *Paracoccidioides brasiliensis* y *Blastomyces dermatitidis* también realiza este cambio.

Mecanismos antifagocíticos

Una vez detectados los patógenos por el sistema inmunológico del hospedero, el bloqueo de la fagocitosis es la estrategia potencial de supervivencia. En este sentido, el tamaño celular es un evasor efectivo a la ingestión: las formas multinucleadas de *C. albicans* y *A. fumigatus* no son internalizadas de modo eficiente. Por otra parte, la gran cápsula que posee *C. neoformans* es muy reconocida como un evasor de la fagocitosis, y en la actualidad incluso se ha descrito un tipo celular más grande, llamado células *gigantes* o *titánicas* (50-100 μm de diámetro). Sin embargo, el papel preciso de estas células gigantes en la patogénesis o persistencia de *C. neoformans* en el hospedero sigue sin esclarecerse. Algunos mecanismos adicionales, por ejemplo el GAT201 (factor transcripcional), median actividades antifagocíticas independientes de la cápsula en este patógeno.

Inhibición de la actividad del complemento

Otro mecanismo antifagocítico de *C. neoformans* es la secreción de App1, una pequeña proteína encontrada en el suero de pacientes infectados; la actividad es mediada a través de la interacción entre App1 con CR2 y CR3 para bloquear la fagocitosis. Por otra parte, *C. albicans* también inhibe la actividad del complemento por unión a varios factores regulatorios, entre éstos el factor H, FHL-1 y la proteína de unión a C4b (C4BP). Otros patógenos fúngicos también se unen a reguladores del complemento; por ejemplo, las conidias de *A. fumigatus* (no sus hifas) se unen al factor H, FHL-1 y las formas activas del plasminógeno.

Además de los inhibidores de la cascada del complemento, muchos hongos antropofílicos degradan directamente el complemento y proteínas de la matriz extracelular. La gran familia de las SAP (del inglés *Secreted Aspartic Protease*, o proteasas aspárticas secretadas) de *C. albicans* es un buen ejemplo de enzimas proteolíticas, pues degradan C3b, C4b y C5, entre otras proteínas.

Regulación negativa de la respuesta inmunológica

Inhibición de la producción de óxido nítrico

Ciertos hongos (como *C. albicans*, *C. neoformans*, *B. dermatitidis* y *Coccidioides posadasii*) pueden bloquear la producción NO en macrófagos bajo múltiples

booksmedicos.org

Recuadro 25-1. Aspergilosis

La aspergilosis es un padecimiento cada vez más frecuente en el entorno clínico debido al incremento de la población inmunocomprometida. Los principales síndromes clínicos asociados con las infecciones causadas por *Aspergillus* sp. se encuentran resumidos en la siguiente tabla.

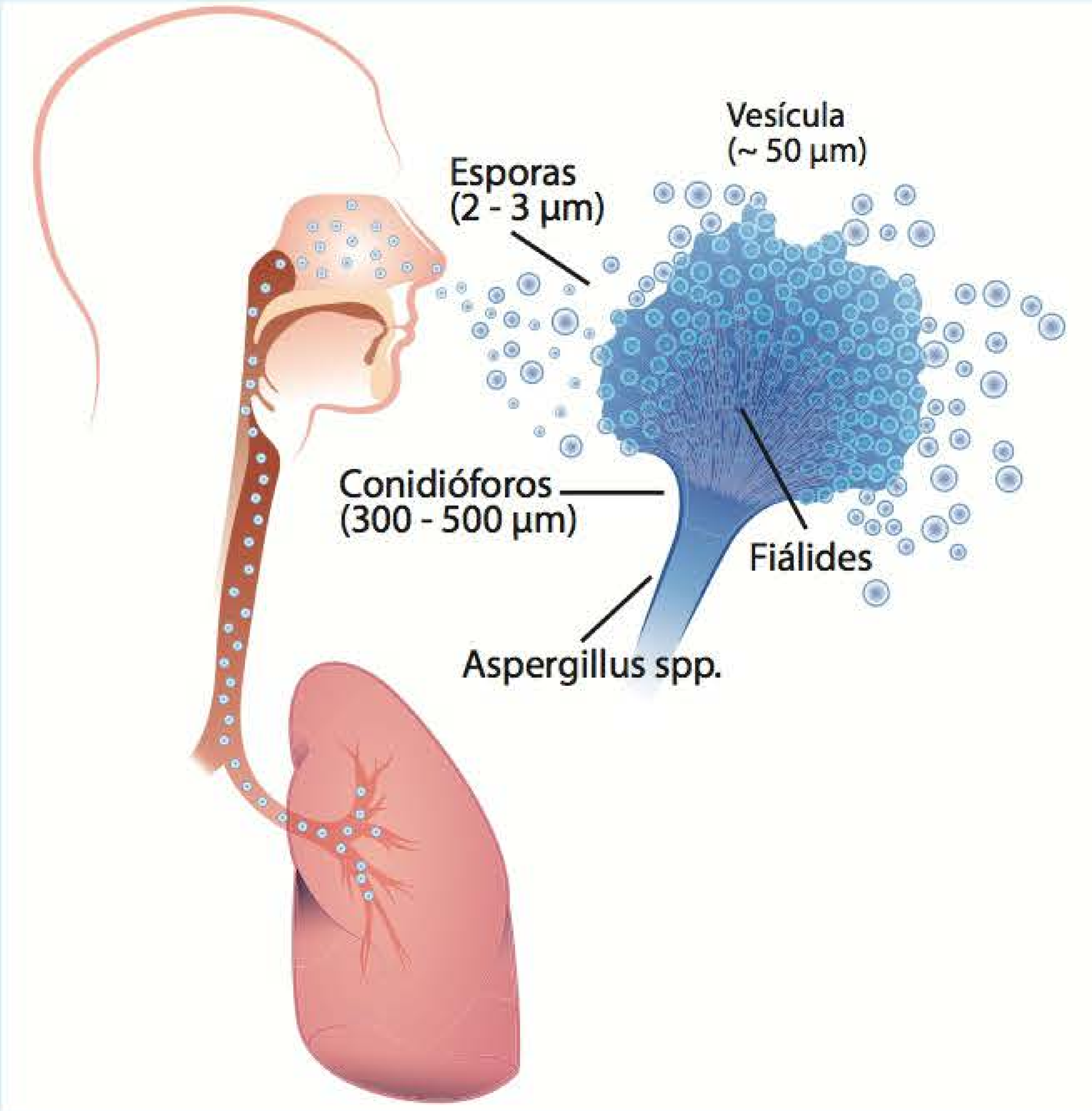


Figura 25-1-1. *Aspergillus* sp.
El género *Aspergillus* comprende un amplio grupo de hongos filamentosos ubicuos comúnmente aislados de suelo, restos vegetales y ambientes interiores, incluyendo hospitales. Estos hongos se adquieren principalmente por vía respiratoria a través de la inhalación de esporas en el aire y pueden llegar a causar infecciones fatales, especialmente en pacientes inmunocomprometidos.

Tabla 25-1-1. Infecciones causadas por *Aspergillus* sp.

Síndrome	Características clínicas
Aspergilosis alérgica	El hongo rara vez parasita las mucosas de las vías respiratorias, en las que se caracteriza por un estado de hipersensibilidad con aumento de la IgE. En casos de invasión bronquial se pueden elevar tanto la IgE como la IgG, lo que provoca un infiltrado pulmonar diseminado con eosinofilia (80%). Las especies que producen aspergilosis alérgica más a menudo son *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* y *A. nidulans*. Las pruebas inmunológicas son la determinación de IgE e IDR.
Aspergiloma	Es un síndrome clínico caracterizado por saprofitación pulmonar que produce bolas fúngicas o *fungusballs*, formadas por masas de micelio compacto entremezcladas con moco. La IgG tiende a elevarse, mientras que la IgE puede aumentar o no, y también hay eosinofilia ocasional en cuadros alérgicos. Las especies que forman aspergilomas con más frecuencia son *A. fumigatus*, *A. niger* y *A. flavus*. Las pruebas inmunológicas son galactomanano, ID, RIA y PCR.
Aspergilosis invasiva o diseminada	Por lo regular ocurre en individuos gravemente inmunosuprimidos; cursa con invasión del parénquima pulmonar (granulomas crónicos con hifas tabicadas), y puede diseminarse hacia diversos órganos. Las especies que suelen asociarse con aspergilosis invasiva son *A. fumigatus*, *A. niger* y *A. flavus*. Las pruebas inmunológicas son galactomanano, ID, RIA y PCR.

IDR = intradermorreacción, ID = inmunodifusión, RIA = radioinmunoensayo, PCR = reacción en cadena de la polimerasa.

booksmedicos.org

mecanismos que todavía no han sido del todo descritos. Se sabe que *C. albicans* y *C. posadasii* secretan un factor aún no caracterizado, mientras que *C. neoformans* y *B. dermatitidis* requieren el contacto directo con macrófagos para bloquear dicho proceso. El bloqueo en la producción de NO en algunas especies (*C. albicans*, *C. neoformans* y *C. posadasii*) puede ser mediado a través de la regulación negativa de mRNA de iNOS en macrófagos, mientras que la actividad en *B. dermatitidis* puede ser la inhibición enzimática directa de iNOS.

Exosomas como bolsas de virulencia

Hace poco se describió la presencia de exosomas de unión a membrana en una amplia variedad de especies fúngicas, por ejemplo *Saccharomyces cerevisiae*, *C. albicans*, *Candida parapsilosis* y *Sporothrix chenkii*. Estas vesículas fueron identificadas por primera vez en infecciones con *C. neoformans* en las que se demostró la presencia de polisacáridos capsulares; esto ofrece una valiosa respuesta a la gran interrogante de cómo este material se secreta y transita en la pared celular. Por otra parte, los exosomas de *H. capsulatum* contienen cerca de 200 proteínas diferentes, incluidas proteínas citoplasmáticas muy abundantes, enzimas que afectan la pared celular y la membrana, así como chaperonas y agentes antioxidantes. Vesículas que contienen carbohidratos alfa unidos se han aislado de *Paracoccidioides brasiliensis*, quizá mediando el cambio de betaglucanos a alfaglucanos que tiene lugar durante el cambio morfotípico de micelio a levadura del hongo.

Manipulación del tráfico intracelular

Un armamento adicional que utilizan los hongos para evadir la respuesta inmunológica del hospedero es la manipulación del tráfico intracelular o la modificación del microambiente del fagolisosoma. Estos eventos se han estudiado en patógenos particulares, como *H. capsulatum*, *C. neoformans* y *Candida* sp. El *H. capsulatum* ha mostrado que reside en fagolisosomas no acidificados por medio de la secreción de ciertos factores que alteran en específico el ambiente fagolisosomal. Uno de éstos es la Cbp1 (del inglés *Ca^{2+} binding protein*, o proteína de unión al calcio), la cual parece estar implicada en el debilitamiento o permeabilización de la membrana fagolisosomal. Por su parte, el *C. neoformans* también permeabiliza la membrana fagosomal y, eventualmente, provoca su expulsión de los macrófagos de una manera que no parece dañar la célula y que recibe el nombre de *vomocitosis*; la fosfolipasa B (Plb1) potencia este fenómeno.

La *C. albicans* y *Candida krusei* modifican de forma aberrante el tráfico intracelular, alteran el pH y, por ende, inhiben en forma parcial la acidificación del fagolisosoma. *Candida glabrata* también manipula el tráfico intracelular y suprime la función fagocítica, además de que inhibe la fusión fagosoma-lisosoma y comienza a replicarse en un compartimiento no acidificado. Esta replicación llega a destruir al macrófago mediante mecanismos no-apoptóticos.

Serodiagnóstico en micología clínica

El diagnóstico certero y oportuno de un proceso infeccioso por hongos resulta fundamental para el manejo terapéutico adecuado y, por ende, un pronóstico favorable en el paciente (Figura 25-2). Los métodos estándar para el diagnóstico de infecciones fúngicas incluyen cultivo convencional, análisis histopatológico, serología y, desde hace poco, metodologías basadas en el DNA. Por lo regular, el diagnóstico definitivo de una enfermedad fúngica se basa en el aislamiento del agente etiológico en cultivo y/o en la demostración microscópica del mismo en preparaciones histológicas o de otros especímenes clínicos. Sin embargo, es preciso señalar que el tiempo requerido para el crecimiento de los cultivos y su posterior identificación, así como los riesgos asociados en el paciente durante la adquisición de biopsias de tejido, no siempre permiten un diagnóstico temprano. En tal sentido, se han desarrollado diversos enfoques moleculares para la identificación específica y rápida de patógenos fúngicos, la mayoría basados en pruebas de PCR (del inglés *Polymerase Chain Reaction*, o reacción en cadena de la polimerasa), así como en métodos de hibridación de DNA. Pese a que estas metodologías poseen un gran potencial, muchas no están debidamente validadas y aún permanecen en fase experimental. Por otro lado, los métodos serológicos para la detección y cuantificación de anticuerpos y antígenos en suero, líquido cefalorraquídeo y otros fluidos corporales se han utilizado por muchos años para el diagnóstico de infecciones fúngicas, debido a la mínima invasividad en la adquisición del espécimen y a que, por lo general, son más rápidos que los métodos microbiológicos convencionales.

El abordaje farmacoterapéutico de las infecciones fúngicas en pacientes enfermos de gravedad suele

booksmedicos.org

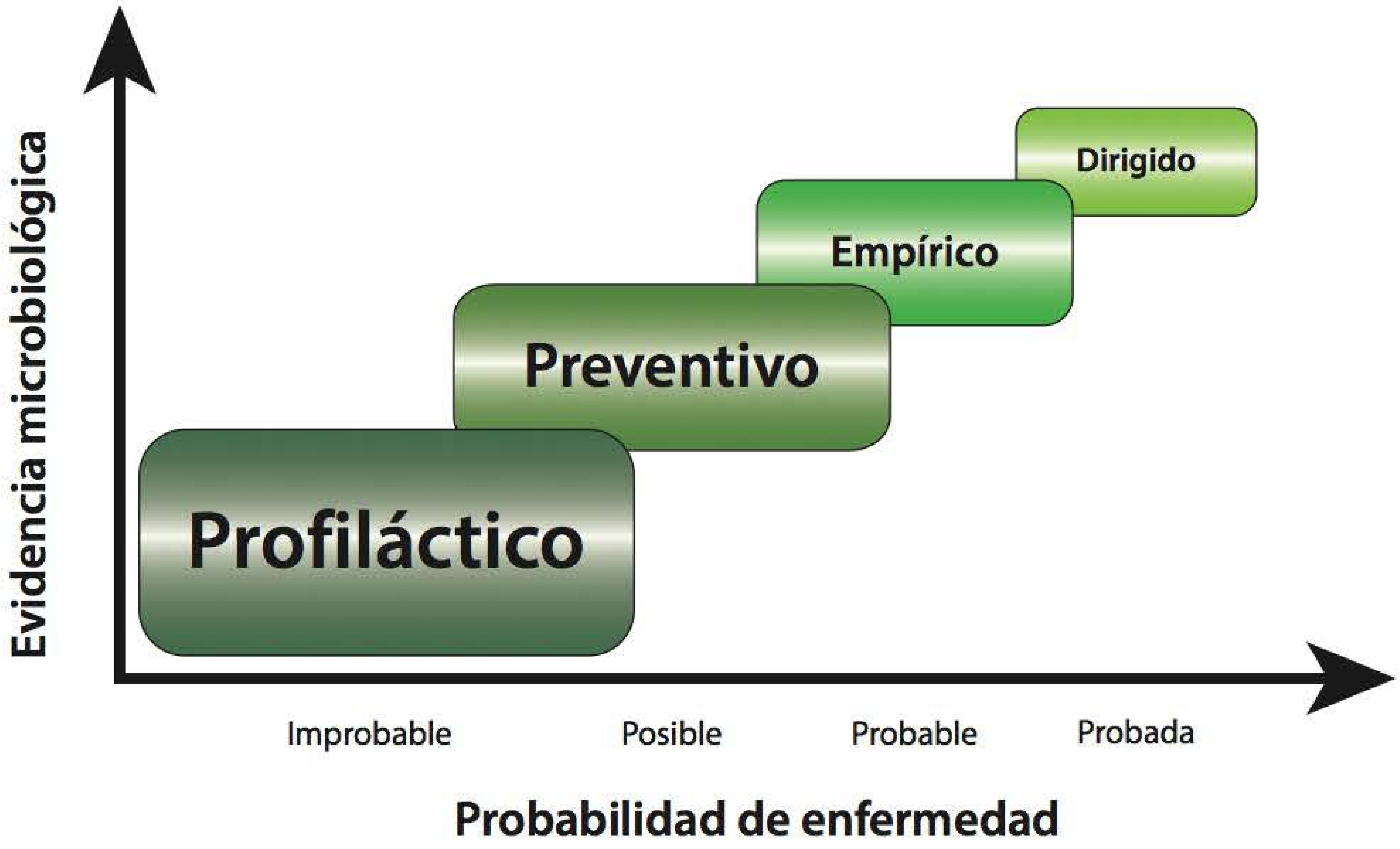


Figura 25-2. Concepto de tratamientos antifúngicos en pacientes críticamente enfermos.
El manejo farmacoterapéutico de toda infección fúngica diseminada debe ir de la mano del grado de severidad de la enfermedad en cada caso en particular y desde luego de la evidencia microbiológica aportada por el laboratorio, todo esto con la finalidad de instaurar tempranamente en el paciente terapias dirigidas contra el patógeno específico.

ser complejo, y debe estar basado tanto en la evidencia microbiológica del agente etiológico como en la probabilidad de enfermedad del individuo.

La detección de anticuerpos para el diagnóstico de estas infecciones, si bien resulta efectivo en algunas instancias, a menudo es difícil de interpretar, ya que los hongos son ubicuos en la naturaleza y la presencia de títulos de anticuerpos sugiere que una exposición previa es común. Además, la formación de anticuerpos puede suprimirse en pacientes muy inmunocomprometidos, lo que origina resultados falsos negativos. La detección de antígenos es un método de diagnóstico que puede utilizarse tanto en sujetos inmunocompetentes como inmunosuprimidos; no obstante, cabe señalar que la sensibilidad de las determinaciones puede ser afectada por la tasa de aclaramiento antigénico del cuerpo y por la formación de complejos antígeno/anticuerpo en los contenedores previos al ensayo.

Un diagnóstico serológico preciso depende de: a) los resultados de diversas pruebas serológicas realizadas con una batería de antígenos (incluidos los de géneros antigénicamente relacionados), b) un examen de especímenes de sueros seriados para detectar cambios temporales en el título y c) un análisis de los resultados de las pruebas de detección de antígenos (en caso de estar disponibles). Además, el conocimiento de la historia clínica del paciente, así como de la terapia recibida son necesarios para la correcta interpretación de los resultados de las pruebas serológicas (Tabla 25-5).

Galactomanano: diagnóstico de aspergilosis

El galactomanano es un componente de la pared celular de *Aspergillus* sp. que es liberado al microambiente circundante durante el crecimiento fúngico, lo mismo que en procesos de invasión tisular. En 2003, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó el uso de un EIA (del inglés *Enzyme Immunoassay*, o inmunoensayo ligado a enzimas) doble sándwich de galactomananos (Platelia *Aspergillus* EIA®; Bio-Rad Laboratories, Inc.) para el diagnóstico de aspergilosis invasiva en pacientes adultos. Los resultados del ensayo se reportan en términos del GMI (índice galactomanano) u ODI (índice de densidad óptica) que representa la razón de la densidad óptica de la muestra problema comparada con la de un suero control incluido en el kit comercial. Un valor de GMI de 0.5 es el punto de corte para positividad hace poco aprobado por la FDA. El uso de valores de punto de corte más altos incrementa la probabilidad de resultados falsos negativos, mientras que los puntos de corte más bajos incrementan

booksmedicos.org

Tabla 25-5. Ensayos serológicos comerciales para el diagnóstico de infecciones fúngicas

Micosis	Nombre comercial de la prueba	Ensayo[a]	Analito[b]	Espécimen[c]
Aspergilosis	*Aspergillus Antibody Immunodiffusion*	ID	Ab	Suero
	Platelia *Aspergillus* Ag	EIA	Ag	Suero, LBA
	Platelia *Aspergillus* IgG	EIA	Ab	Suero, plasma
Blastomicosis	OMEGA *Blastomyces Antibody Enzyme Immunoassay*	EIA	Ab	Suero
	Mvista *Blastomyces dermatitidis Quantitative Antigen EIA*	EIA	Ag	Orina, suero, LCR, LBA, plasma
Candidiasis	Platelia *Candida Ag Plus*	EIA	Ag	Suero, plasma
	Platelia *Candida Ab Plus*	EIA	Ab	Suero, plasma
	Cand-Tec Candida Detection	AL	Ag	Suero
Coccidioidomicosis	OMEGA *Coccidioides Antibody Enzyme Immunoassay*	EIA	Ab	Suero
	Premier Coccidioides EIA	EIA	Ab	Suero, LCR
	Mvista Coccidioides Quantitative Antigen EIA	EIA	Ag	Orina, suero, LCR, LBA, plasma
Criptococcosis	*Cryptococcal Antigen Latex Agglutionation*	AL	Ag	Suero, LCR
	Premier Cryprococcal Antigen	EIA	Ag	Suero, LCR
	ALPHA Cryptococcal Antigen Enzyme Immunoassay (CrAg EIA)	EIA	Ag	Suero, LCR
	Cryptococcus Antigen Lateral Flow Assay	FL	Ag	Suero, LCR
	Pastorex Cryptococcus Plus	AL	Ag	Suero, LBA, LCR, orina
Histoplasmosis	*ALPHA Histoplasma Antigen Enzyme Immunoassay*	EIA	Ag	Orina
	Mvista Histoplasma capsulatum Quantitative Antigen EIA	EIA	Ag	Orina, suero, LCR, LBA, plasma
	Histoplasma Dx Select	EIA	Ab	Suero

Lindsley, M., *The Future of Fungal Serology*. Curr Fungal Infect Rep, 2013. 7(3): p. 161-170. Reproducida con permiso.
[a] ID = inmunodifusión, LA = aglutinación en látex, EIA = enzimoinmunoensayo, FL = flujo lateral.
[b] Ab = anticuerpo, Ag = antígeno.
[c] LBA = lavado bronquioalveolar, LCR = líquido cefalorraquídeo.

la sensibilidad de la prueba y, por ende, el riesgo de resultados falsos positivos.

La prueba de Platelia para la determinación de galactomananos ya se encuentra bien estandarizada y su uso es bastante amigable; sólo se requiere de 300 μL de muestra para el análisis, que demora cerca de cuatro horas. Además, el diseño del kit permite su división en varias partes, lo que facilita su manejo y evita el desperdicio de insumos cuando se analizan pocas muestras. Aunque la prueba se asocia por lo general con elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de aspergilosis invasiva, se ha observado cierta variabilidad en los valores obtenidos y su valor predictivo. En particular, se pueden obtener resultados falsos positivos debido al uso de antibióticos betalactámicos (piperacilina-tazobactam, amoxicilina-clavulanato, etc.) y la presencia de otras micosis invasivas (*Penicillum*, histoplasmosis o blastomicosis). Por otra parte, los resultados falsos negativos pueden ocurrir debido a la administración previa o concomitante de terapia antifúngica, una infección latente o por una carga fúngica baja.

booksmedicos.org

Recuadro 25-2. Candidiasis

La candidiasis es una infección fúngica originada por diversas especies de levaduras oportunistas pertenecientes al género anamórfico *Candida*, presenta un amplio espectro clínico y afecta en particular membranas mucosas, piel, uñas y excepcionalmente pulmones e intestino. La siguiente tabla resume los principales síndromes clínicos asociados con infecciones por *Candida sp.*



Figura 25-2-1. *Candida* sp. es un comensal que forma parte de la microbiota humana. Sin embargo, en casos de desbalance en el estatus inmunológico del hospedero puede originar enfermedad. En la imagen se aprecia crecimiento de *Candida* sp. en mucosa oral (muguet) de paciente diabética.

Tabla 25-2-1. Principales síndromes clínicos asociados con infecciones por *Candida* sp

Síndrome	Características clínicas
Candidiasis orofaríngea (COF)	Es frecuente sobre todo en pacientes con sida y en aquellos que utilizan esteroides mediante inhalación. Se caracteriza por la aparición de placas blanquecinas adheridas a la lengua y en la mucosa oral, en ocasiones con queilitis angular.
Esofagitis candidiásica	Este trastorno esofágico es más común en pacientes con sida. Representa una extensión de la COF y suele acompañarse de disfagia y dolor torácico.
Manifestaciones cutáneas	Se presentan en especial en las áreas de la piel continuamente húmedas. Es frecuente en la *zona del pañal* en los lactantes, en la piel perianal, en los pliegues submamarios y en la zona interdigital.
Candidiasis diseminada	Constituye la cuarta causa más usual de sepsis nosocomial. Se observa sobre todo en pacientes gravemente inmunosuprimidos, con neutropenia profunda y/o trasplantados. Los factores de riesgo básicos son el uso de catéteres endovenosos y la antibioticoterapia de amplio espectro.

Si bien la determinación de galactomananos fue estudiada y aprobada al inicio para su uso en la evaluación de muestras de suero para diagnóstico de aspergilosis invasiva, hoy en día dicha prueba también puede usarse en otros especímenes biológicos, como el lavado bronquioalveolar en pacientes con sospecha de aspergilosis pulmonar.

El betaglucano como un marcador serológico panfúngico

A diferencia del galactomanano, encontrado selectivamente en el género *Aspergillus*, el betaglucano es un polisacárido localizado en la membrana celular de muchos patógenos fúngicos, excepto las especies de *Mucor* y *Cryptococcus*. Debido a que el betaglucano se expresa en muchos hongos y no en mamíferos, bacterias y virus, la detección de betaglucano en la sangre u otro espécimen biológico representa en esencia un marcador panfúngico razonable para el diagnóstico de infecciones fúngicas. El ensayo Fungitell® (Associates of Cape Cod, Inc.) es una prueba disponible de manera comercial en Estados Unidos y cuenta con la aprobación de la FDA para la detección de betaglucano en el suero; es útil para el diagnóstico de infecciones fúngicas.

Durante una fungemia se liberan al torrente sanguíneo pequeñas cantidades de betaglucano; el ensayo

booksmedicos.org

Fungitell® puede detectar betaglucanos en el suero y generar resultados en dos horas. Esta prueba utiliza un factor de coagulación (factor G) aislado de las células sanguíneas del cangrejo herradura para detectar de modo selectivo betaglucanos mediante un ensayo colorimétrico.

Una de las principales ventajas de la determinación de betaglucano con fines diagnósticos es la habilidad de detectar un amplio rango de infecciones fúngicas invasivas, lo mismo que su elevada sensibilidad y especificidad. Sin embargo, esta prueba posee ciertas desventajas, entre éstas que su uso no es necesariamente amigable (los usuarios deben utilizar la totalidad de la placa cuando realicen la determinación, incluso si se desea correr pocas muestras) y no es posible obtener información específica acerca del patógeno fúngico. Asimismo, una serie de factores puede propiciar resultados falsos positivos, incluida la administración de anticuerpos o preparaciones de albúmina contaminadas con componentes fúngicos, la presencia de una infección bacteriana intensa, el recubrimiento de superficies serosas con gasa que contienen glucano, y quizá el uso de ciertos antibióticos (p. ej., piperacilina-tazobactam).

Los estudios iniciales sugieren que los ensayos de betaglucano pueden combinarse, ya sea con la cuantificación de galactomananos o con la determinación de anticuerpos contra antígenos específicos para *Candida*, con el objetivo de mejorar la sensibilidad y el valor positivo predictivo.

DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA PATÓGENOS FÚNGICOS

La vacunación tiene como objetivo exponer el sistema inmunológico del hospedero a un patógeno específico con el fin de generar memoria inmunológica, con la cual puede enfrentar de manera eficiente infecciones subsecuentes ocasionadas por el mismo patógeno. Las principales estrategias utilizadas en la vacunación contra infecciones fúngicas incluyen el uso de DNA fúngico, de extractos proteicos antigénicos provenientes de la pared celular o el citoplasma del hongo, y de patógenos atenuados. A pesar de que hay importantes similitudes entre las células fúngicas y las humanas, la lista de antígenos fúngicos inmunogénicos potenciales para hospederos mamíferos va en aumento. Un aspecto crucial en el desarrollo de vacunas para combatir procesos infecciosos fúngicos es entender el tipo de respuesta inmunológica inducida en el hospedero que permita erradicar o controlar la infección; también se busca que esta respuesta efectora permanezca funcional en un hospedero inmunocomprometido. Diversos estudios han descrito algunas vacunas fúngicas experimentales que ofrecen protección cruzada contra ciertos patógenos, en especial *C. albicans*, *C. neoformans* y *A. fumigatus* (Tabla 25-6). Algunas de las vacunas fúngicas más prometedoras son aquellas basadas en proteínas, pero también las que consisten en conjugados de azúcares.

Las primeras vacunas desarrolladas, en particular contra *Candida* sp. que llegaron a ensayos preclínicos, se enfocaron en un conjugado proteico de laminaran (glucano obtenido de algas marrones) unido a la toxina diftérica como proteína acarreadora; esta vacuna mostró una protección significativa contra la candidiasis diseminada y vaginal en modelos murinos, y confirió protección cruzada contra *Aspergillus*.

Los enfoques posteriores incluyeron mananos aislados de *Candida* conjugados con albúmina sérica humana como acarreador, proteínas de choque térmico, conjugados de péptidos con mananos fúngicos y otras proteínas de superficie de *Candida* (p. ej., HYR1), lo mismo que *S. cerevisiae* termoatenuada como agente inmunomodulador panfúngico. Hace poco se utilizó el extremo *N*-terminal de la adhesina Als3p de *C. albicans* como un enfoque novedoso que demostró conferir protección efectiva contra *Candida* sp. Esta vacuna experimental ya completó la fase I de las pruebas clínicas y resulta muy prometedora. Por otra parte, con respecto al desarrollo de vacunas contra *Aspergillus* sp., ya se ha probado el efecto protector en ratones de algunos extractos proteicos, en especial de *A. fumigatus*; tal es el caso del Asp f16 y el Aspf3. En cuanto al *C. neoformans*, uno de los principales antígenos que se han utilizado para el desarrollo de vacunas contra esta levadura encapsulada, incluye el glucoronoxilomanano (GXM) de su cápsula, lo mismo que mezclas complejas de proteínas obtenidas de la extracción bioquímica de manoproteínas de su superficie celular o bien cultivos antigénicos filtrados (CneF).

Un aspecto fundamental por considerar en el campo de la vacunación contra infecciones fúngicas oportunistas es la identificación de la población blanco en sujetos con inmunosupresión profunda. En este punto, la evaluación del riesgo de contraer una infección es crucial; así, la identificación de aquellos pacientes que se encuentran en alto riesgo podría justificar el costo y los posibles efectos adversos de la vacunación. En este sentido, hay varias indicaciones de que un número grande de sujetos en riesgo podrían beneficiarse de la inmunización activa contra *Candida* sp. y *Aspergillus* sp.

booksmedicos.org

Tabla 25-6. Vacunas fúngicas experimentales

Vacuna	Fuente	Patógenos blanco
Laminaran	Betaglucano del alga marrón (laminaria)	*Candida* y *Aspergillus* sp.
rAls3p-N*	Extremo N-terminal de la adhesina Als3p de *C. albicans*	*C. albicans* y múltiples aislamientos de *S. aureus*
Crf1	Gluconasa de pared celular de *A. fumigatus*	*Candida* y *Aspergillus* sp.
Fba	Proteína de pared de *C. albicans*, aldolasafructosabifosfato	Múltiples cepas de *C. albicans*
rHyr1p-N	Proteína de superficie celular de *C. albicans* Hyr1	*C. albicans* y *Candida* sp. no-*albicans*
HKY	Células termoatenuadas de *S. cerevisiae* (principalmente glucanos)	*Aspergillus* y *Coccidioides* sp.
HSP65 DNA	Derivada de *Mycobacteriumleprae*	*P. brasiliensis*
Proteína de fusión P10-FliC	P10 de *P. brasiliensis* y flagelina FliC de *Salmonella entérica*	*P. brasiliensis*
Conjugado PA-GalXM	PA de *B. anthracis* y proteína GalXM de *C. neoformans*	*C. neoformans*

Hamad M. *Universal fungal vaccines: could there be light at the end of the tunnel?* Hum Vaccin Immunother. 2012; 8 (12): 1758-1763. Reproducida con permiso.
*Completada la fase I de pruebas clínicas.

Las principales barreras para la vacunación contra infecciones fúngicas invasivas incluyen la respuesta inmunológica que se desencadena en la población blanco, la colonización fúngica preexistente de los pacientes y el tamaño del mercado. Sin embargo, pese a que la población inmunocomprometida va en aumento, y junto con ésta la incidencia y emergencia de infecciones fúngicas, hoy por hoy la barrera más grande para el desarrollo de vacunas es la falta de capital disponible con facilidad; éste es necesario para trasladar los descubrimientos de laboratorio a productos biológicos clínicamente efectivos que se utilicen en la práctica médica. Lograr lo anterior implica el pago de los enormes costos requeridos para la manufactura, los ensayos de toxicidad preclínica y los estudios clínicos subsecuentes, entre otros factores que deben tomarse en cuenta. La percepción de que las infecciones fúngicas representan pequeños mercados dificulta en gran medida que se obtenga capital del sector comercial.

booksmedicos.org

Resumen

En las últimas décadas las infecciones fúngicas han cobrado gran importancia clínica. La aparición del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y de cepas fúngicas resistentes a los tratamientos convencionales, además del uso de tratamientos inmunosupresores, en especial en pacientes trasplantados o con enfermedades autoinmunes, son factores importantes en el aumento de las infecciones fúngicas. Los patógenos fúngicos (al igual que las bacterias, los virus y parásitos) contienen patrones moleculares asociados a patógenos que pueden ser reconocidos por el sistema inmune mediante receptores expresados en la superficie de las células fagocíticas (PRR). La interacción huésped-patógeno conduce a la producción de citocinas, la cual dependerá del estímulo inicial. La producción de citocinas y quimiocinas inflamatorias (IL-1, TNF-α, IL-12, IL-6, MIP-2, MIP-1, G-CSF y GM-CSF) en las etapas tempranas de la infección es importante para el control del patógeno.

La activación de la respuesta inmune adquirida también juega un papel relevante en el control de las infecciones fúngicas, en especial de aquellas mediadas por linfocitos Th1, Th17 y Th2; las primeras dos subpoblaciones de linfocitos cooperan con la producción de citocinas, mientras que los linfocitos Th2 favorecen la respuesta inmune humoral por medio de la producción de anticuerpos. Los linfocitos T $CD8^+$ se han asociado con un efecto protector contra diversos patógenos fúngicos, entre otros *Candida albicans* y *Coccidioides* sp. La evasión de la respuesta inmune por estos patógenos se caracteriza principalmente por la inhibición del reconocimiento de estructuras, la fagocitosis y la activación de mecanismos microbicidas, lo mismo que por la inducción de linfocitos T reguladores, para favorecer así su sobrevivencia en el hospedero. Por último, un reto actual es la falta de vacunas efectivas contra los hongos; es necesario enfocarse a la identificación y evaluación de antígenos que generen una respuesta inmune protectora como posibles candidatos para el desarrollo de vacunas.

Lecturas sugeridas

Brown GD. Innate antifungal immunity: the key role of phagocytes. *Annual Review of Immunology*. 2011;29:1-21.

Cottier F, Pavelka N. Complexity and dynamics of host-fungal interactions. *Immunologic Research*. 2012;53(1-3):127-35.

Hamad M. Universal fungal vaccines: could there be light at the end of the tunnel? *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012;8(12):1758-63.

LeibundGut-Landmann, S., M. Wuthrich, and T.M. Hohl, Immunity to fungi. *Curr Opin Immunol*, 2012. 24(4):449-58.

Levitz SM. Innate recognition of fungal cell walls. *PLoS Pathog*. 2010;6(4):e1000758.

Romani L. Immunity to fungal infections. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(4):275-288.

booksmedicos.org

Capítulo 26

Respuesta inmunológica a helmintos

ROMEL HERNÁNDEZ BELLO • SAÉ MUÑIZ HERNÁNDEZ • LILIÁN YÉPEZ MULIA

RESPUESTA INMUNOLÓGICA A PARÁSITOS

Contenido del capítulo

Respuesta inmunológica a parásitos
Parásitos intestinales
Parásitos tisulares
Mecanismos de evasión molecular
Aplicaciones clínicas de nuevos antiparásitos
Resistencia a los antihelmínticos
Uso de parásitos helmintos como nuevos tratamientos
Lecturas sugeridas

Los helmintos son organismos multicelulares. En su mayoría son especies parasitaras e incluyen a nematodos, trematodos y cestodos. Estos organismos infectan a millones de personas y causan efectos indirectos sobre la salud; uno de los cuales es la malnutrición, que ocasiona una disminución en el crecimiento de los niños y afecta sus funciones cognitivas.

Los parásitos helmintos tienen amplia variabilidad biológica, lo mismo que múltiples tipos de hospederos y rutas de infección. En el hospedero humano, los helmintos pueden estar presentes en diferentes estadios de desarrollo, ya sea en forma de huevos, larvas o gusanos adultos. Según el momento de su ciclo de vida, afectan diferentes órganos, por ejemplo colon, intestino delgado, pulmones e hígado.

Algunos parásitos –*Trichuris* sp. *Enterobius* sp. *Taenia* sp. y *Fasciola* sp. entre otros– tienen ciclos de vida simples en los que inicialmente el huevo es excretado en las heces; éste puede requerir o no un proceso de maduración en el suelo y luego ser infectivo para un nuevo hospedero. Los parásitos que se transmiten por quistes pueden estar presentes en la carne de consumo humano (hospedero intermediario). Una vez ingerido el huevo o el quiste, éste eclosiona y completa las fases larvarias en el intestino; al llegar a estadio adulto, el macho y la hembra copulan y generan miles de huevos o quistes infectivos (Figura 26-1). En tales casos, la estrategia del parásito se centra en modular la respuesta inmunológica en el sitio de anclaje a la infección.

Otros ciclos de vida presentan mayor complejidad. En éstos, los parásitos adultos también se localizan en el intestino, pero el proceso de diferenciación de la larva (L1 a L4) precisa que se realice una migración a través de los órganos del hospedero, como pulmón, alveolos, tráquea, faringe, hígado y estómago. Un helminto que presenta este ciclo de vida es el nematodo *Ascaris lumbricoides*. Durante dicha migración, los estados larvales generan y secretan gran variedad de proteínas necesarias para el establecimiento y migración a través de los tejidos. Varias moléculas de este tipo tienen una función relacionada con la evasión o modulación de la respuesta inmunológica del hospedero. Una vez que las larvas se diferencian en hembras y machos adultos, copulan y la hembra libera huevos larvados que salen al exterior en las heces (Figura 26-2).

Por último, el ciclo de vida de otros parásitos se caracteriza porque inicia con la penetración de la epidermis. En este caso, el estado infectante (larva

booksmedicos.org

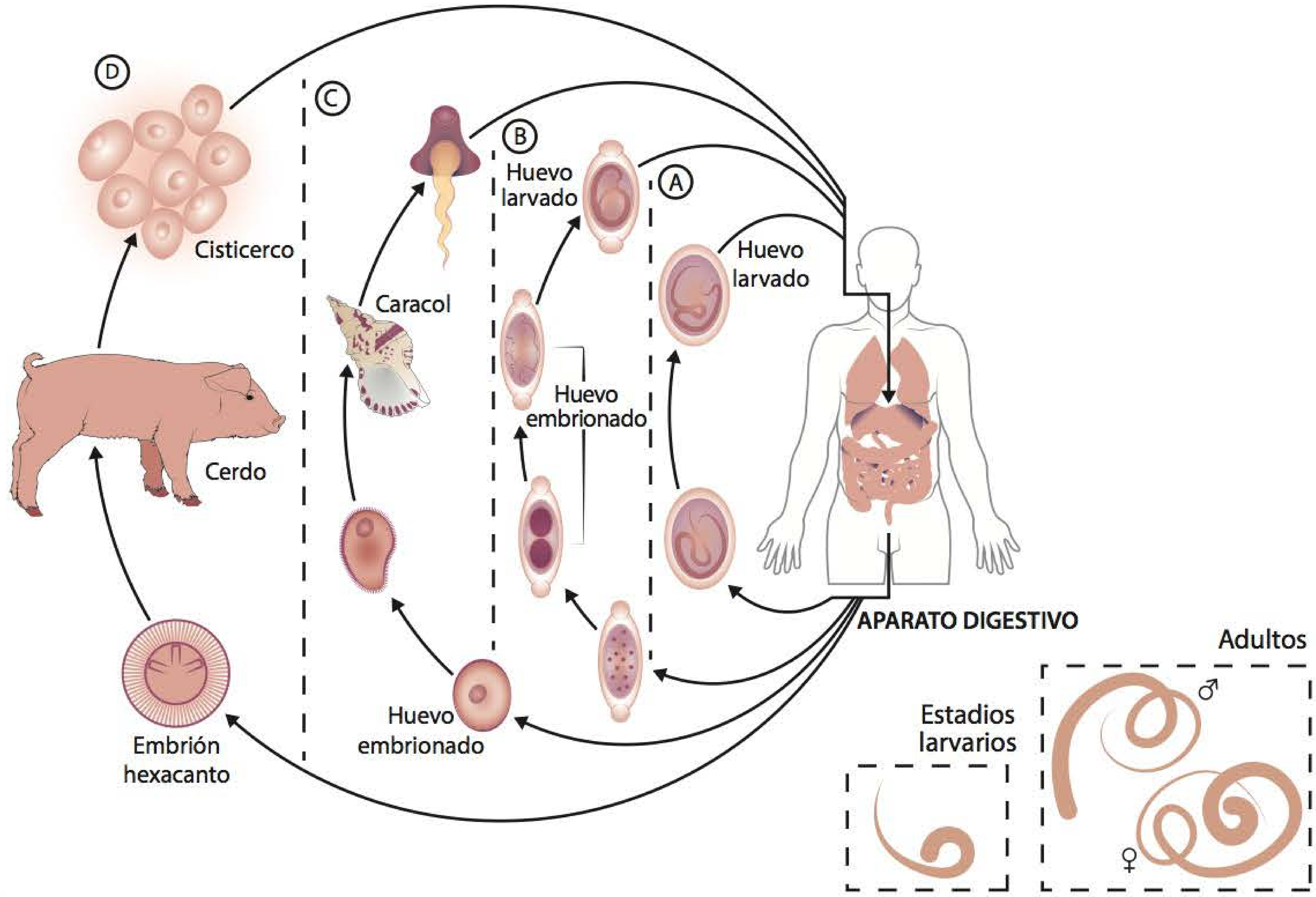


Figura 26-1. Ciclo de vida general de *Trichuris* sp., *Enterobius* sp. y *Fasciola* sp.
El huevo larvado es ingerido y la larva completa sus fases de desarrollo en el intestino hasta alcanzar el estadio adulto. El macho y la hembra copulan y liberan huevos larvados (A, *Enterobius*). En algunos ciclo de vida, los parásitos adultos liberan huevos embrionados, los cuales maduran en el suelo (B, *Trichuris* sp.) o requieren un hospedero intermediario para completar su desarrollo y llegar a su estadio infectivo: cercaria en el caso de *Fasciola* sp. (C) o cisticerco en el caso de *Taenia sp* (D).

filariforme o L3) presente en el medio penetra en el hospedero a través de la piel. En algunos casos se requiere la presencia de un vector de transmisión (artrópodo) u hospedero intermediario (gasterópodo), en el cual se genera la fase infectiva para el ser humano. Algunos parásitos que presentan este tipo de ciclo de vida son *Strongyloides* sp., *Onchocerca* sp., *Necator* sp., *Schistosoma* sp. y *Ancylostoma* sp. El ciclo comienza con la inoculación de la larva L3, que migra por el pulmón, los alveolos, la tráquea y la faringe. Luego se ingiere y llega al intestino delgado, donde se diferencia de L3 a L4, L5 y, por último, a adulto. La hembra y el macho copulan y la hembra libera los huevos fertilizados en la mucosa intestinal. Los huevos eclosionan y dan lugar a larvas rabditiformes que son liberadas en las heces. Estas larvas pueden desarrollarse hacia larva filariforme (*Necator* sp. y *Ancylostoma* sp.) o diferenciarse en macho y hembra, copular y liberar huevos embrionados de los que eclosiona la larva filariforme (*Strongyloides* sp.). En caso de que exista un vector artrópodo (*Onchocerca* sp.), la microfilaria se diferencia en L1,

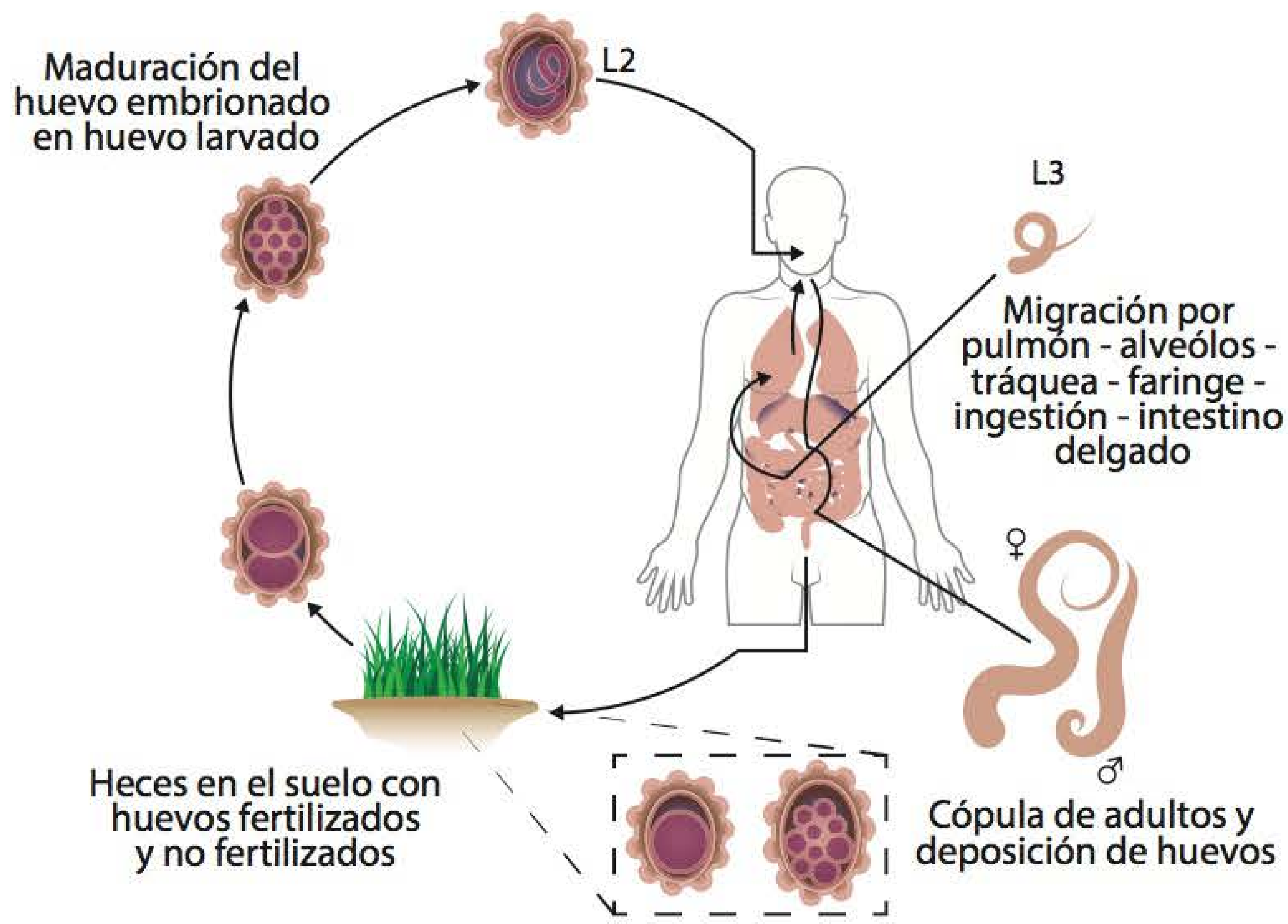


Figura 26-2. Ciclo de vida general de *Ascaris lumbricoides*
El huevo embrionado es liberado en las heces y su proceso de maduración conlleva un periodo en incubación en el suelo para convertirse en huevo larvado, el cual es infectivo (L2). Al ser ingerido, alcanza el intestino e inicia la migración a los órganos en el siguiente orden: pulmón, alveolos, tráquea, faringe (ingestión), estómago e intestino delgado. Así completa su diferenciación de L2 a L3 y, por último, a adulto macho y hembra. Éstos copulan y la hembra libera los huevos embrionados al exterior en las heces.

booksmedicos.org

L2 y L3; ésta pasa a la probóscide del artrópodo y es inoculada a un nuevo hospedero cuando el insecto se alimenta. Si en el ciclo de vida interviene un gasterópodo como hospedero intermediario (caracol), éste genera las cercarias, que son liberadas al medio y luego penetran la piel del ser humano (Figura 26-3).

La regulación inmunológica ocasionada por los parásitos helmintos es un concepto amplio que incluye la supresión, desviación y conversión de la respuesta inmunológica del hospedero en beneficio del propio parásito. En todos los casos, las larvas L3 y el estado dioico del adulto han sido los estadios más estudiados en cuanto al tipo de antígenos de excreción-secreción (E/S) y las sustancias inmunomoduladoras que generan, así como la forma en que éstas afectan las células del sistema inmunológico en respuesta a la parasitosis. En su mayoría, los helmintos evaden la respuesta inmunológica adaptativa del hospedero; la respuesta inmunológica inducida es sobre todo del tipo Th2 e involucra citocinas como la IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13. Estas citocinas median la respuesta inmunológica caracterizada de manera típica por el incremento de los niveles de IgE circulantes y el número de eosinófilos, basófilos y mastocitos. Durante la infección, el sistema inmunológico está expuesto a diferentes moléculas derivadas de los parásitos, entre éstas proteínas, lípidos y glicoconjugados presentes en su superficie o en los productos E/S. La función de las moléculas derivadas de helmintos con las células de respuesta inmunológica del hospedero da como resultado un cambio de la respuesta inflamatoria hacia una respuesta predominantemente antiinflamatoria de tipo Th2 que suele ser "permisiva" a la infección (Figura 26-4). Las moléculas derivadas del parásito modifican la función de las células dendríticas y regulan a la baja la respuesta inmunológica adaptativa mediante la inducción de una red reguladora que incluye linfocitos Treg, M2 (macrófagos activados de forma alterna) y linfocitos Breg.

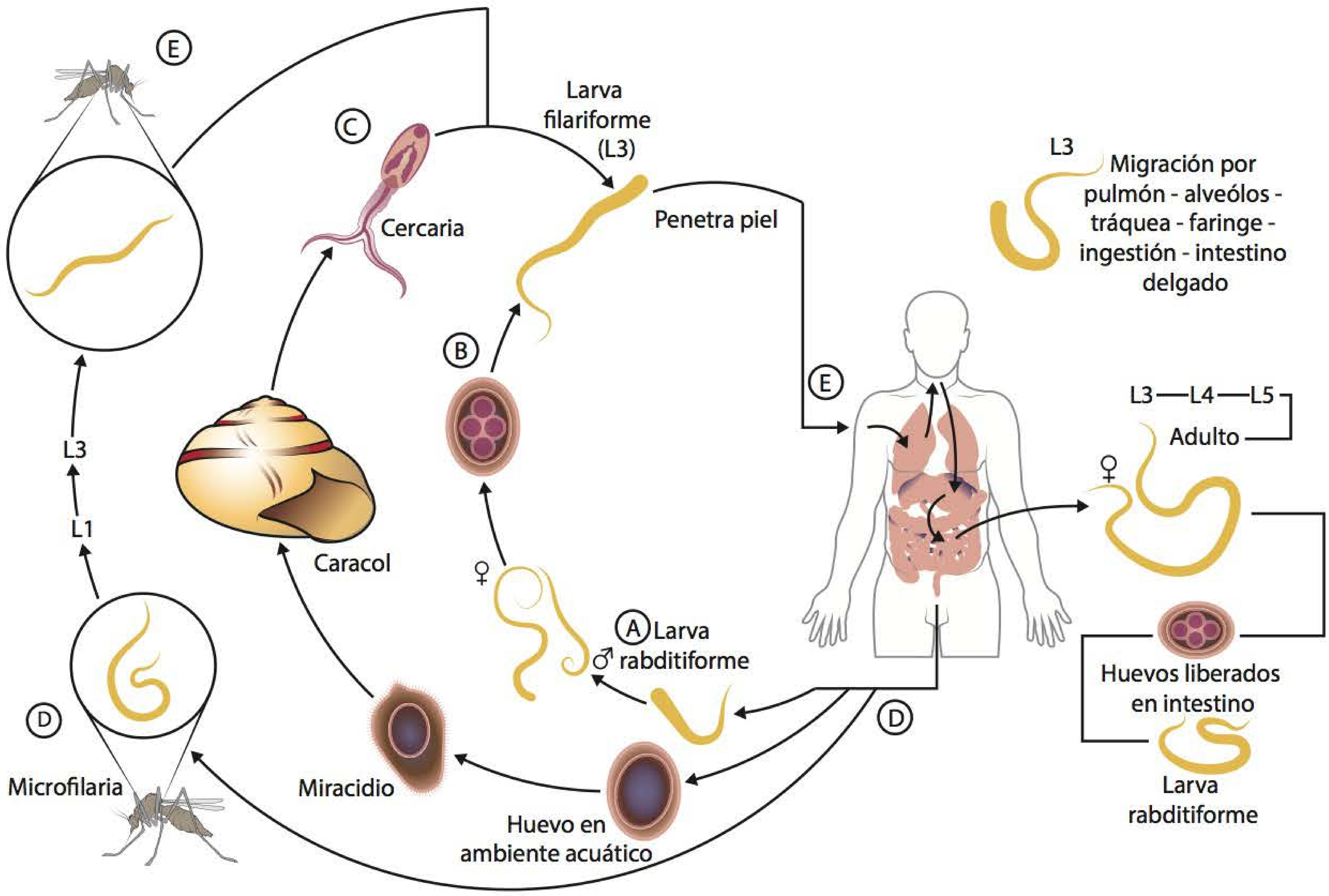


Figura 26-3. Ciclo de vida general de *Strongyloides sp, Wuchereria* sp., *Nippostrongylus* sp., *Brugia* sp., *Onchocerca* sp., *Necator* sp. y *Ancylostoma* sp. La larva filariforme (L3) penetra o es inoculada en la piel del hospedero. La L3 migra hacia el pulmón, los alveolos, la tráquea y la faringe; se ingiere y llega al intestino delgado, donde se diferencia de L3 a L4, L5 y a adulto. La hembra y el macho copulan y la hembra libera los huevos fertilizados en la mucosa intestinal, éstos eclosionan y dan lugar a larvas rabditiformes que se liberan en las heces. Dichas larvas pueden: 1) diferenciarse en larvas filariformes (A, *Necator* sp.), 2) presentar organismos dioicos que copulan, liberan huevos de los que eclosiona la larva filariforma (B, *Ancylostoma sp*), 3) que el miracidio sea ingerido por un gasterópodo (caracol) y en éste se desarrolle la forma infectiva (cercaria) (C, *Schistosoma* sp.) o 4) que la microfilaria sea ingerida por un vector artrópodo en el que se desarrollará en L1 hasta el estadio infectivo (L3), que será inoculada en un nuevo hospedero (D, *Wuchereria* sp., *Brugia* sp., *Onchocerca* sp.).

booksmedicos.org

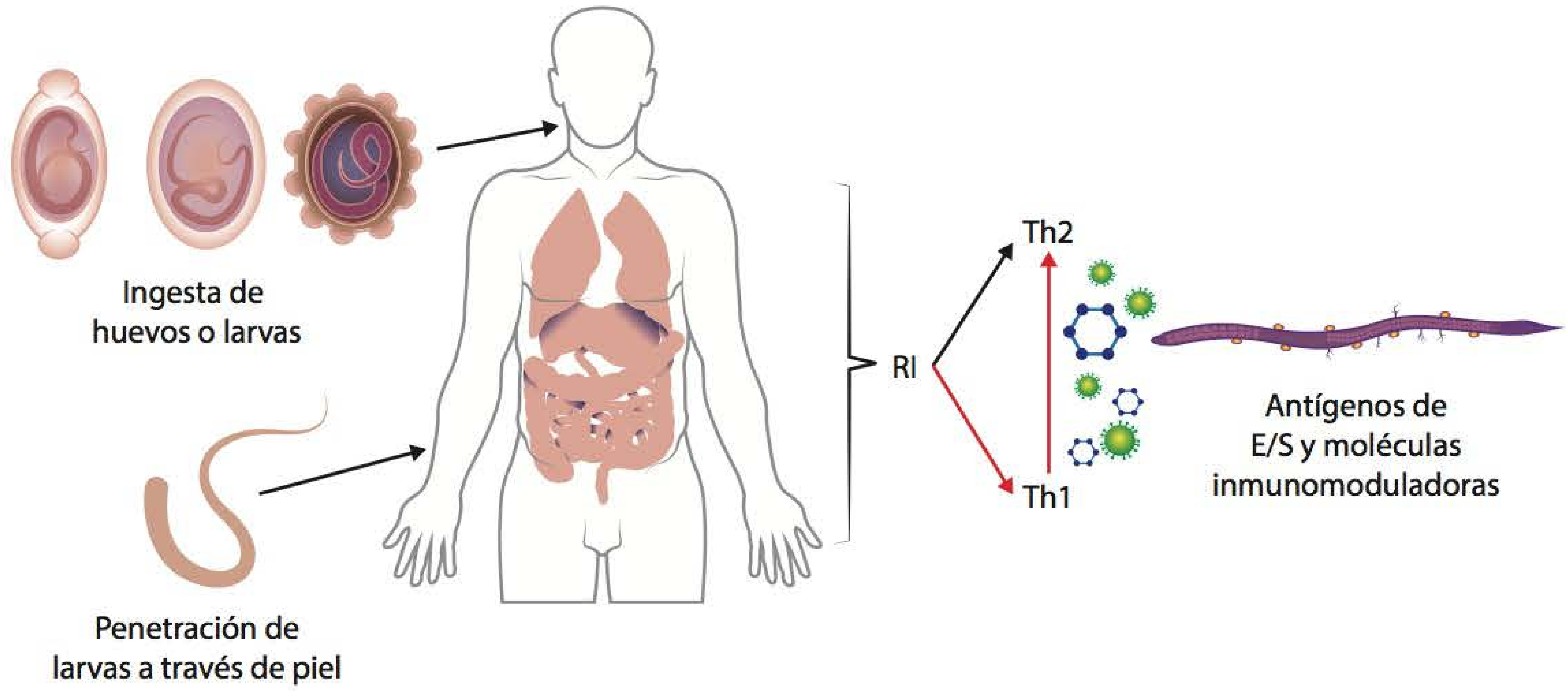


Figura 26-4. **Respuesta inmunológica Th2 generada por proteínas del parásito**
Durante el inicio de la infección, ya sea por la ingesta de huevos larvados o por la penetración de larvas a través de la piel, se genera de inicio una respuesta inmunológica (RI) tipo Th1. Conforme la larva se desarrolla y se completa el ciclo, los componentes del parásito (E/S, proteínas inmunomoduladoras, etc.) modulan y modifican la respuesta inmunológica hacia un tipo Th2 permisiva a la infección.

Parásitos intestinales

La microbiota intestinal es fundamental para determinar el estado de desarrollo metabólico e inmunológico del hospedero mamífero; sin embargo, el tracto intestinal también puede albergar organismos patógenos como los helmintos, que son muy frecuentes en la mayoría de los países tropicales.

La capacidad inmunomoduladora de parásitos helmintos por medio de los antígenos E/S ha sido descrita de manera profusa, y en la actualidad se está evaluando su uso terapéutico en condiciones de alergia o enfermedades autoinmunes. Algunos estudios han demostrado efectos benéficos al utilizar infecciones con helmintos como tratamiento oral para atender enfermedades de inflamación intestinal –por ejemplo la colitis–, pero no existe información disponible respecto de los efectos a largo plazo. Hay consideraciones que deben tomarse en cuenta antes de sugerir una terapia con parásitos helmintos, entre otras los problemas éticos y de higiene. Esto es razón suficiente para considerar que la investigación debe dirigirse a la identificación de productos parasitarios antiinflamatorios, su purificación y posterior síntesis bajo procesos farmacéuticos. Los datos en la literatura sobre el efecto de la terapia con parásitos helmintos en desórdenes autoinmunes e infecciones concurrentes en pacientes humanos son casi inexistentes. En modelos animales, se han mostrado efectos benéficos de infecciones con helmintos concurrentes con diabetes, artritis y el modelo animal de la esclerosis múltiple (encefalomielitis experimental autoinmune). Los datos obtenidos en los ejemplos anteriores sugieren que el efecto benéfico se produce mediante la contrarregulación de la respuesta inflamatoria Th1.

Nippostrongylus brasiliensis, *Trichinella spiralis*, *Heligmosomoides polygyrus* y *Trichuris muris*

La incidencia global de casos de infección se estima en alrededor de mil millones de personas por cada una de estas especies: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* y *Trichuris trichura*. Algunos modelos experimentales han contribuido a la comprensión de la respuesta inmunológica que se genera durante tales infecciones, al enfocarse en las especies de parásitos *N. brasiliensis*, *T. spiralis*, *H. polygyrus* y *T. muris*, que pueden reproducirse en ratones.

Los linfocitos Th tienen un papel central en la resistencia a la infección en las cuatro especies mencionadas. Los linfocitos Th pueden dividirse de forma clásica en dos subgrupos, Th1 y Th2, lo mismo en humanos que en ratones; esto proporciona las bases para comprender el mecanismo de regulación y control de resistencia a la infección. Los linfocitos Th1

booksmedicos.org

son productores de IFN-γ, linfotoxina e IL-2, mientras que los linfocitos Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13. La vía de diferenciación hacia Th1 y Th2 es influenciada por varios factores; el más representativo es la presencia de citocinas en el ambiente inmediato, de tal forma que la IL-12 promueve el desarrollo de Th1, mientras que la IL-4 provoca el desarrollo de Th2. La interacción entre cada citocina y su receptor promueve la activación de moléculas de señalización que incluyen a la familia STAT (del inglés *Signal Transducer and Activator of Transcription Protein*, o proteína transductora de señal y activadora de la transcripción), de la cual dos están involucradas en el desarrollo de las subclases de linfocitos Th: STAT-4, que es activada por IL-12 y es importante en el desarrollo de los linfocitos Th1, y STAT-6, que es activada por IL-4 y promueve los linfocitos Th2.

Respuesta Th1

En el modelo murino de infección con *T. muris* se ilustra de la mejor manera el efecto que las citocinas Th1 tienen sobre la respuesta inmunológica protectora del hospedero hacia la infección de parásitos intestinales. Las cepas de ratones susceptibles generan una respuesta caracterizada por elevados niveles de IFN-γ e IgG2α específicos contra el parásito; si los ratones son tratados con anticuerpos α-IFN-γ durante el desarrollo de los primeros estadios larvarios, son capaces de expulsar los parásitos y generar una respuesta tipo Th2. En cambio, si son tratados con anticuerpos α-IL-12 en etapas tempranas a la infección se promueve la resistencia hacia la infección por el parásito.

Respuesta Th2

La IL-4 parece ser importante en el desarrollo de resistencia a *T. muris* y *H. polygyrus*. Lo anterior se hizo evidente en un estudio experimental donde se administró IL-4 acomplejada con un anticuerpo α-IL-4 a ratones con infección crónica, lo que dio como resultado un aumento en el tiempo de vida media y facilitó la expulsión de dichos parásitos. De igual forma, la IL-4 ha mostrado tener un papel importante en el desarrollo de la resistencia a infecciones primarias con *Trichinella spiralis*. Modelos murinos tratados con anticuerpos α-IL-4 durante la infección con este parásito muestran un prolongado establecimiento de la infección del estadio adulto en el intestino y mayor carga parasitaria a nivel muscular dada por la larva muscular (LM o L1). La IL-3 y la IL-9 son citocinas importantes en la respuesta tipo Th2. En el caso de la IL-3, ésta se genera durante la respuesta inmunológica primaria a la infección con *T. muris*, mientras que la IL-9 es producida en grandes cantidades en cepas de ratón resistentes a la infección por *T. spiralis*.

Durante la infección con estos parásitos se ha observado una marcada eosinofilia con un incremento de la IL-5; sin embargo, el papel protector de dichas células aún no ha sido aclarado. Con respecto a los mastocitos, su desarrollo es controlado por las citocinas IL-3, IL-4, IL-9, IL-10 y el factor de crecimiento de células madre; no obstante, parecen ser no esenciales en la resistencia a la infección primaria por *T. muris*. Por el contrario, en la infección experimental por *T. spiralis*, éstos parecen tener un papel principal en el desarrollo de la resistencia. La infección de ratones con *T. spiralis* provoca una respuesta inflamatoria intensa en el intestino delgado y los mastocitos representan el principal componente de esta inflamación. Dichos hallazgos han sido corroborados por diferentes estudios que demuestran que estos mastocitos son funcionalmente activos.

En el estudio de muchas infecciones de nematodos intestinales se ha descrito hiperplasia de células caliciformes e incremento en la producción de mucina; se piensa que tales cambios son controlados, al menos en parte, por las células Th2. En infecciones murinas con *T. spiralis* y *T. muris* el desarrollo de hiperplasias es prominente, con una correlación entre la expulsión del parásito y el pico de producción de mucina.

Taenia solium

La cisticercosis es una parasitosis endémica en muchas regiones de América Latina, Europa del Este y Asia, incluidas China y la India. El estado de gusano de *T. solium* es específico del hospedero humano; no se ha demostrado en condiciones naturales que dicho estado se encuentre en otras especies, por ello se considera que el ciclo de reproducción natural de la *Taenia* ocurre de manera exclusiva en humanos (véase la Figura 26-3). Una vez que se ingiere el cisticerco, el gusano adulto se desarrolla y comienza a expulsar huevecillos durante alrededor de los siguientes cuatro meses. La infección con *T. solium* es en su mayoría asintomática. Cuando el ser humano ingiere estos huevecillos, el embrión hexacanto se distribuye por el torrente sanguíneo y el cisticerco resultante se desarrolla en prácticamente cualquier tejido. Sin embargo, lo más común en nuestra población es que infecte el sistema nervioso central. La infección en el sistema nervioso central (neurocisticercosis) es causa de gran morbilidad y mortalidad.

booksmedicos.org

El curso de la infección con *T. solium* consiste en una larga fase asintomática que puede durar de tres a cinco años. Dicha fase es seguida de una fase sintomática, y su progresión se ha asociado con la degeneración de la larva causada por la terapia farmacológica; esto conlleva la inducción de respuestas inflamatorias que generan una reacción de granulomatosis crónica y neuropatologías. La amplitud de la fase asintomática sugiere que el parásito tiene la capacidad de modificar o escapar a la respuesta inmunológica generada por el hospedero. Se piensa que la respuesta inmunológica en la neurocisticercosis se debe a una respuesta Th1 abierta o a una mezcla de Th1, Th2 y Th3, de acuerdo con la ausencia o presencia de granulomas. También se sugiere que la respuesta inflamatoria Th1 que prevalece durante la fase sintomática es la causante de las neuropatologías y la morbilidad asociadas a la neurocisticercosis.

Debido a la dificultad inherente al estudio de infecciones de *T. solium* en humanos, la mayor parte del conocimiento sobre los mecanismos inmunológicos asociados con esta patología se ha obtenido de modelos murinos de cisticercosis. En éstos se observaron diferentes mecanismos que influencian el balance entre una respuesta inflamatoria del hospedero que ataca al parásito y la inhibición de la misma, lo cual favorece la supervivencia. Entre los modelos murinos más utilizados se incluyen infecciones con *Taenia crassiceps* o *Mesocestoides corti*. En dichas infecciones experimentales con *T. crassiceps*, la respuesta Th1 inicial es desplazada por una respuesta Th2, de tres a cuatro semanas después de la infección.

Respuesta Th1

Durante la respuesta inmunológica tipo Th1, los macrófagos parecen tener actividad proinflamatoria caracterizada por altos niveles de IL-12, TNF-α y NO. El desarrollo de granulomas alrededor del quiste de la *Taenia* "moribunda" es un componente de la neuropatología que produce epilepsia u otros síntomas neurológicos, los cuales se atribuyen a una fuerte respuesta tipo Th1. En un estudio en el que se implantaron metacestodos de *T. solium* se observó que la expresión del mediador de proinflamación osteopontina –un iniciador temprano de la respuesta tipo Th1, vía estimulación IL-12p40– está disminuida alrededor de los quistes viables. Otros estudios demostraron que la expresión de mRNA de la sustancia P (un neuropéptido) se expresa en altos niveles en los granulomas tempranos, mientras que los niveles de expresión del mRNA de la somatostatina se observan sólo en los granulomas de estados tardíos.

Desafortunadamente, el significado clínico de dichos descubrimientos no es claro y se desconoce si ocurren cambios similares en los humanos; sin embargo, pueden considerarse una guía para futuras investigaciones de la neurocisticercosis humana.

Respuesta Th2

Cuando la infección se vuelve crónica, la respuesta inmunológica se polariza de modo progresivo hacia un perfil Th2, el cual se caracteriza por el decremento en los niveles de IFN-γ y anticuerpos IgG2a, y el incremento en los niveles de IgG1, IgE, IL-4, IL-13 e IL-15. Los macrófagos que son reclutados al sitio de la infección cambian junto con los linfocitos Th y desarrollan un fenotipo con regulación negativa, referido como macrófagos M2. La característica de estos macrófagos es la producción de citocinas que regulan de manera negativa la respuesta inmunológica –como la IL-10 y otras citocinas relacionadas, por ejemplo IL-19, IL-20 y TGF-β–, lo mismo que la activación de la vía alterna de la arginasa-1. A partir de los ensayos en modelos murinos, se ha sugerido que en estados tardíos de la infección los M2 tienen un fuerte efecto inmunomodulador y que la respuesta Th2 favorece la susceptibilidad a la infección, aunque parece proteger de los síntomas neurológicos.

En contraste con los modelos animales, en los cuales los estados de la infección se caracterizan por el reclutamiento o generación de M2, aún no se ha demostrado que lo mismo ocurra en la cisticercosis humana.

Algunos estudios en neurocisticercosis humana se han enfocado en el perfil de mediadores inflamatorios o fenotipos de los linfocitos T en diferentes grupos de pacientes; las conclusiones llevan a determinar que los individuos sintomáticos con neurocisticercosis tienen un perfil de respuesta Th1 en la sangre, mientras que individuos asintomáticos tienen predominantemente respuestas tipo Th2.

PARÁSITOS TISULARES

Wuchereria bancrofti, *Brugia malayi* y *Brugia timori*

La filariasis linfática es una infección causada por tres parásitos nematodos relacionados estrechamente: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori* (véase la Figura 26-3). *Wuchereria bancrofti* es responsable de 90% de los casos de filariasis linfática, mientras que 10% restante es causado por parásitos del género *Brugia*. La filariasis linfática es un problema de salud mundial. En 2013, la Organización Mundial de la Salud estimó que 1.25 billones de personas

booksmedicos.org

de 72 países estaban en riesgo de infección. Cerca de 120 millones de personas están infectadas con filarias y más de 40 millones desarrollan condiciones patológicas, entre éstas elefantiasis.

Todas las filarias que producen una infección en humanos tienen un complejo ciclo de vida que involucra un mosquito vector para *Wuchereria* y *Brugia*. El intrincado ciclo de vida de estos parásitos desencadena una compleja respuesta inmunológica en el hospedero, y se sugiere que tal interacción hospedero-parásito genera la variedad de manifestaciones clínicas de la filariasis linfática. Dichas manifestaciones pueden ir desde una ausencia de síntomas o infecciones subclínicas –caracterizadas por la circulación de la forma parasitaria microfilaria en el torrente sanguíneo– hasta hidroceles y elefantiasis.

Respuesta Th2

La respuesta inmunológica canónica del hospedero hacia filarias tanto en el modelo de ratón como en el humano es de tipo Th2 e implica la producción de citocinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13; de isotipos IgG1, IgG4 (en humanos) e IgE, lo mismo que de eosinófilos y macrófagos M2.

La interacción inicial de linfocitos Th con una variedad de tipos celulares –que incluyen las células dendríticas y macrófagos– induce y culmina en la respuesta Th2. Sin embargo, a diferencia de otras infecciones por helmintos en que las células dendríticas, basófilos e ILC (del inglés *Innate Lymphoid Cells*, o células linfoides innatas) dan inicio a la respuesta Th2, se desconoce su participación en infecciones por filarias. No obstante, se ha reportado que las ILC tipo 2 son importantes en el inicio de la respuesta Th2 en infecciones por helmintos. En estudios recientes se observó que las ILC se expanden en el modelo murino y en los humanos, y producen cantidades importantes de IL-5 e IL-3 antes de que se genere la respuesta Th2 clásica.

La principal característica de una infección crónica por filarias parece ser la presencia de una respuesta Th2 modificada y un ambiente regulado dominado por la IL-10. Datos obtenidos en modelos murinos carentes de linfocitos T o carentes de linfocitos T y B muestran que son susceptibles a la infección por parásitos del género *Brugia* sp., lo que indica que los linfocitos T son cruciales para eliminar la infección. Es probable que el subconjunto de linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$, medien la resistencia en modelos animales no susceptibles a la infección, debido a que los animales carentes de dichas estirpes celulares son muy susceptibles al desarrollo de esta infección. Cabe resaltar que los modelos animales que generan una respuesta Th2 deficiente son susceptibles a la infección con *Brugia* sp.

Por otra parte, el IFN-γ participa de forma importante para proteger contra la infección, pues los modelos animales que carecen de IFN-γ son incapaces de eliminar el parásito. En infecciones por filarias se encuentran niveles elevados de IgE después de la exposición de la larva L3; en su mayoría la IgE es policlonal. Conviene mencionar que esta producción depende de IL-4 o IL-13, al igual que los isotipos IgG4 e IgG1. Ratones deficientes en IgE mostraron cargas parasitarias elevadas en infecciones con *B. malayi*, lo que resalta la importancia de la IgE en la defensa del hospedero. Asimismo, se observó que la participación de la IgM es necesaria para la protección del hospedero.

El papel de los linfocitos B en la resistencia a la infección aún está en estudio. Las células dendríticas son APC que tienen una función esencial en la presentación de antígenos a los linfocitos T para iniciar la respuesta inmunológica adaptativa. A la fecha no se ha descrito con detalle su participación en infecciones por filarias. La diferenciación y maduración de las células dendríticas en presencia de antígenos de filarias *in vitro* pueden estimular la respuesta Th2 con una regulación negativa en la producción de IL-12. Se ha reportado que filarias *in vitro* inducen la muerte celular de células dendríticas y disminuyen su capacidad para activar linfocitos Th. Por otro lado, los M2 pueden tener un papel predominantemente regulador en este tipo de infección, debido a que parecen tener la habilidad de expandirse en forma local y son menos dependientes del influjo de monocitos a partir de la corriente sanguínea para realizar sus funciones.

En seres humanos, las interacciones tempranas de parásitos o antígenos de parásitos conducen a una respuesta sobre todo proinflamatoria, con la consecuente expresión de citocinas –entre éstas IL-1β, TNF-α e IL-6–, así como la expresión de genes involucrados en inflamación y adhesión (véase la Figura 26-4). Los estudios en modelos murinos de infección por filarias y datos *in vitro* indican que la producción de NO por macrófagos puede ser un evento crucial en la defensa del hospedero contra el parásito.

Schistosoma sp.

La esquistosomiasis es una importante enfermedad tropical que en la actualidad afecta alrededor de 200 millones de personas. En esta enfermedad causada por helmintos trematodos el hospedero monta una respuesta inmunológica hacia los huevos del parásito, *Schistosoma* spp., atrapados en el tejido. Existen

booksmedicos.org

diferentes especies de esquistosoma en la naturaleza; los principales patógenos para el ser humano son *S. masoni*, *S. japonicum* y *S. hematobium*. En el caso de *S. masoni* y *S. japonicum*, la forma adulta coloniza el plexo vascular mesentérico y, en consecuencia, sus huevos afectan en especial el hígado y el intestino (véase la Figura 26-3). La infección por *S. mansoni* en humanos se extiende en la población de algunas áreas de África y Sudamérica; se sabe que los pacientes crónicos desarrollan una esquitosomiasis intestinal leve, mientras que alrededor de 5 a 10% sufre la forma hepatoesplénica de la enfermedad, la cual podría, de forma progresiva, llevar a la muerte del hospedero. Los productos de *Schistosoma* inducen típicamente una fuerte respuesta inmunológica en el hospedero definitivo, generada en particular contra los huevos del parásito o productos de éstos. Aunque el sistema inmunológico ataca todas las formas parasitarias, se desconoce cómo la forma adulta del parásito evade o resiste el ataque inmunológico. En general, las proteínas del parásito activan una respuesta celular, mientras que los glicanos promueven una respuesta humoral.

Respuestas Th1-Th2

Algunos reportes han mostrado que la respuesta de linfocitos T $CD4^+$ específicos a antígenos de huevos del parásito favorecen la producción de IL-2, y la deposición de huevos parasitarios es un factor decisivo para el cambio de una respuesta inicial tipo Th1 (IL-2 e IFN-γ) hacia una respuesta tipo Th2 (IL-4 e IL-5) que predomina durante la infección.

El papel de las citocinas tipo Th1 contra Th2 en la inmunopatología de la esquistosomiasis quedó demostrada al depletar la señalización de la IL-4; con ello se observó inflamación exacerbada y la posterior muerte del hospedero. Lo anterior evidenció una función global protectora del subgrupo de linfocitos Th2 hacia el hospedero. No obstante, durante la fase crónica de la esquistosomiasis, la citocina IL-13 derivada de la respuesta Th2 contribuye al desarrollo de fibrosis hepática. En la mayoría de los pacientes, un ambiente polarizado de citocinas Th2 se asocia con la forma intestinal leve de la enfermedad, en que la fibrosis hepática no es un factor determinante. Por otro lado, se ha observado que el TNF-α contribuye de modo positivo en la inmunopatología de la infección, mientras que la IL-10 participa como un inmunorregulador y antiinflamatorio de la respuesta inmunológica.

Los linfocitos Treg, junto con los Th2 y los M2 representan elementos clave en la regulación de la patología inducida por *Schistosoma*. En específico, los M2 dependientes de IL-4 son indispensables para el desarrollo de una respuesta Th2. Se ha observado que la expresión de los marcadores de M2, como la quitinasa Ym1, RELM-α y arginasa, lo mismo que el factor de transcripción Foxp3, correlacionan de manera inversa la patología inducida en el hígado por la presencia de huevos del parásito y de los niveles de IL-17. La IL-10, ya sea en conjunto o de forma independiente de los linfocitos Treg y/o macrófagos M2, representa un fuerte estímulo regulador durante la infección por *Schistosoma*, lo cual queda demostrado por su capacidad para reducir la inmunopatología cuando se administra *in vivo*, y de manera inversa por una marcada exacerbación de la enfermedad por la disminución de los niveles de IL-10.

Entre los mecanismos de regulación de la respuesta inmunológica están los sistemas coinhibitorios que median la inhibición de la activación de linfocitos T y la producción de citocinas proinflamatorias, como es el caso de la proteína PD-1 (del inglés *Programmed Death 1*) y sus ligandos PD-L1 y PD-L2. En la esquistosomiasis se ha observado que la expresión de PD-L2 aumenta en células dendríticas CD11c+ y se asocia con una disminución en la morbilidad.

Históricamente se reporta que las infecciones por *Schistosoma* polarizan la respuesta inmunológica hacia un perfil tipo Th2. Sin embargo, en infecciones murinas, la polarización hacia Th2 parece ser la excepción que se aplica a cepas menos virulentas, por ejemplo la BL/6, pues la mayoría de las cepas analizadas desarrollaron una patología más intensa asociada con respuestas Th1 y Th17, al igual que Th2.

La inmunomodulación producida por parásitos podría ser benéfica para el humano y para el parásito, ya que cuando los parásitos helmintos evitan ser erradicados de su hospedero, al mismo tiempo lo protegen de la excesiva respuesta proinflamatoria que podría conducir a un daño en el organismo (Figura 26-5). De manera importante, la regulación negativa de la respuesta inmunológica se establece principalmente en los casos de infección crónica o en infecciones leves.

MECANISMOS DE EVASIÓN MOLECULAR

Como ya se ha mencionado, los parásitos helmintos, ya sean intestinales o tisulares, están en constante interacción con el sistema inmunológico, al generar una respuesta protectora tipo Th2 caracterizada por la producción de citocinas –por ejemplo, IL-4, IL-5,

booksmedicos.org

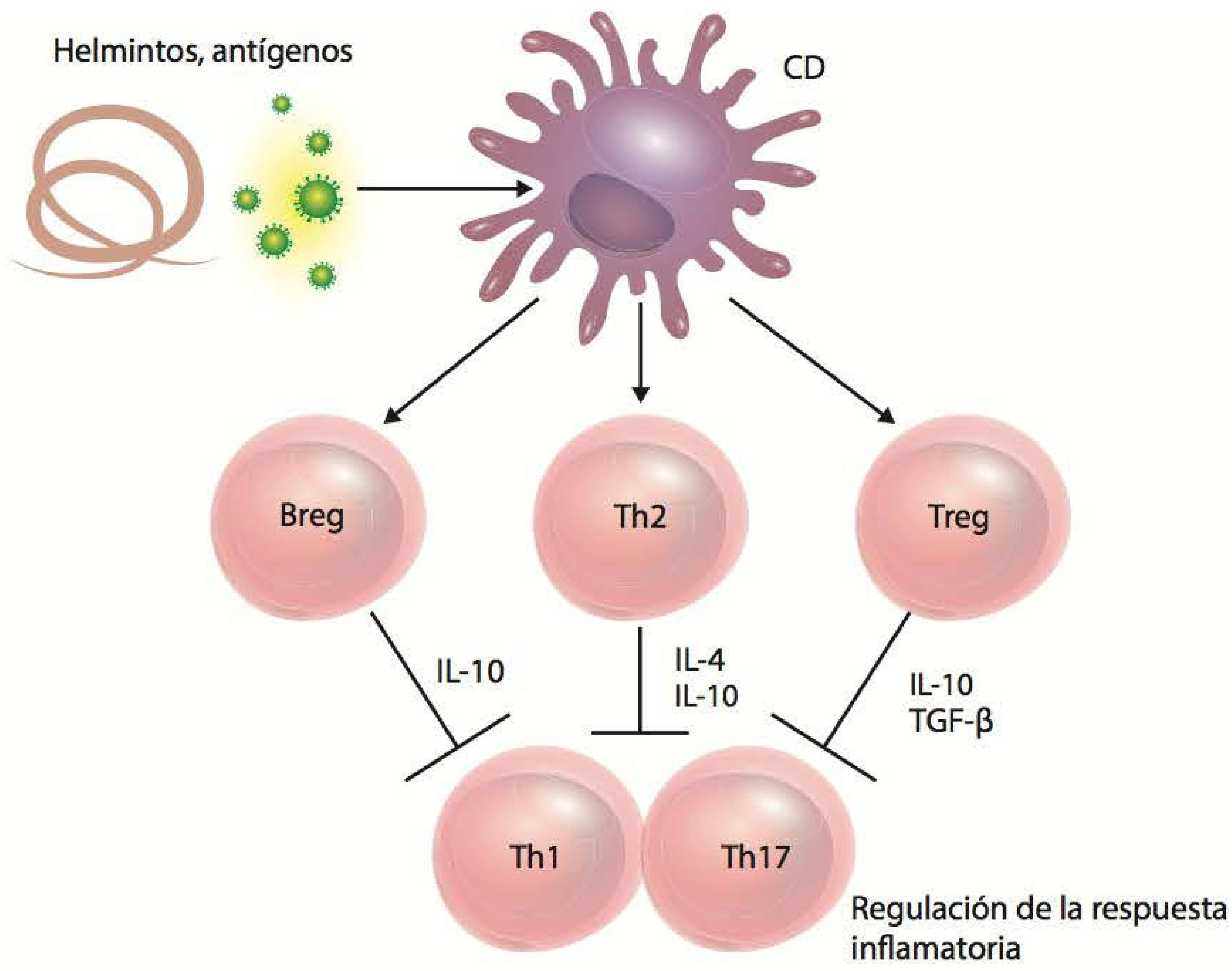


Figura 26-5. **Inducción de la respuesta inmunológica en helmintos**
Las proteínas antigénicas de los helmintos son procesados por las células dendríticas, las cuales pueden promover una respuesta tipo Th2 (respuesta inmunológica permisiva a la infección por nematodos), lo mismo que la inducción de linfocitos reguladores de la respuesta inmunológica, como Breg y Treg, los cuales inhiben la respuesta tipo Th1 (resistencia a la infección por nematodos).

IL-9, IL-10 e IL-13–, y en la que también participan células del sistema inmunológico –eosinófilos, basófilos y mastocitos, entre otras–. Sin embargo, estos parásitos han desarrollado estrategias inmunológicas a lo largo de la coevolución con sus hospederos que les permiten evadir o modular el sistema inmunológico y generar una respuesta inmunológica "permisiva" a la infección.

A pesar de que hay gran variedad de parásitos helmintos (nematodos, cestodos y trematodos), éstos poseen patrones generales que revelan la forma en que pueden disminuir la respuesta inmunológica al generar una respuesta Th2 modificada que puede derivar en una inmunopatología en el hospedero. Estos organismos modifican la respuesta inmunológica por medio de moléculas inmunomoduladoras solubles que ligan, degradan, secuestran o ejercen su función a través de receptores específicos en las células inmunológicas. Los antígenos E/S son de los más estudiados (Figura 26-6).

Los antígenos E/S se componen principalmente de proteasas, las cuales permiten la invasión de tejidos y la degradación de componentes del sistema inmunológico. Las enzimas glutatión-S-transferasa (GST), glutatión peroxidasa (GTX), superóxido dismutasa (SOD) y tiorredoxina peroxidasa (TRX) permiten contender con las ROS del hospedero. Los inhibidores de proteasas, como las cistatinas y las serpinas, poseen actividad inmunomoduladora. Las enzimas glucolíticas, el MIF, las proteínas VAL, las acetilcolinesterasas y las lectinas tipo-C son algunos de los componentes más importantes identificados hasta ahora en los parásitos (Tabla 26-1).

Proteínas inmunomoduladoras: proteínas antigénicas y E/S

Los antígenos E/S de diferentes parásitos han sido estudiados con amplitud. En ensayos inmunológicos se observa que generan una respuesta tipo Th2. En tremátodos, los antígenos E/S de *Schistosoma mansoni*

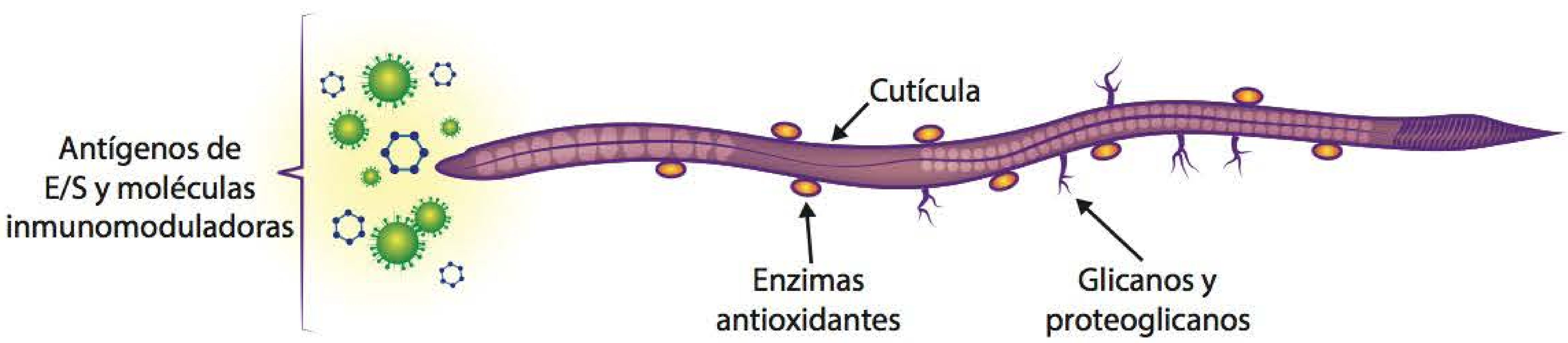


Figura 26-6. **Esquematización de un parásito helminto y de las moléculas de excreción/secreción (E/S) e inmunomoduladoras que inician una respuesta inmunológica**
Las proteínas más estudiadas de parásitos helmintos son los antígenos de excreción/secreción (E/S), conformados por proteasas (serinproteasas, metaloproteinasas), enzimas antioxidantes (GST, TRX), moléculas inmunomoduladoras (MIF, TGH-2), moléculas glicosidadas y componentes de cutícula del parásito (entre otros), las cuales inducen y/o modulan el sistema inmunológica del hospedero.

booksmedicos.org

Tabla 26-1. Principales moléculas de excreción/secreción (ES) y mecanismos de evasión descritos en parásitos helmintos

Parásito	Estadio	Molécula	Función
Schistosoma sp.	Cercarias	Elastasas	• Degradación de fibras elásticas.
		Metaloproteasas	• Degradación de colágeno.
		Sm16/SmSLP/SmSPO-1	• Inhibe el señalamiento mediado por TLR en monocitos. • Inducción de IL1ra.
	Huevos	α-1 (IPSE)	• Inducción de IL-4. • Degranulación de basófilos.
		ω-1 (ribonucleasa)	• Induce la respuesta Th2.
		SmVAL-9	• Remodela la matriz extracelular.
	Adulto	ES-62	• Inhibición de linfocitos B2 y T $CD4^+$. • Induce la producción de IL-10 en linfocitos B1.
		Residuos de fosforil-colina en ES-62	• Inhibe la respuesta proinflamatoria Th1.
Brugia malayi	Adulto	Bm-MIF-1	• Citocina homóloga a MIF de mamíferos.
		Galectina-1	• Unión a leucocitos.
		LAP (laucil aminopeptidasa) homóloga a ES-62	• Inhibe la proliferación de linfocitos T CD4+.
	Adulto/microfilaria	TGH-2	• Homólogo a TGF-β en mamíferos.
	Adulto-superficie	Bm-PGX-1	• Protege la cutícula del daño de ROS. • Remueve lípidos inmunomoduladores del hospedero.
	Microfilaria	Bm-SPN-2	• Inhibe la actividad de elastasa y catepsina G de los neutrófilos.
		Bm-TRX-1	• Regula negativamente TNF-α en líneas celulares.
	L3	Bm-CPI-1	• Inhibe la presentación de antígeno en el contexto molecular del MHC II. • Induce la secreción de IL-10.
Nippostrongylus brasiliensis	Adulto	NES	• Inducción de Th2 dominante. • Activación de macrófagos alternativamente activados. • Inhibición de IFN-γ.
	L3	NES	• Inhibe el reclutamiento de neutrófilos mediado por LPS.
Heligmosomoides polygyrus	Adulto-superficie	VAL-2	• Inducción de anticuerpos IgM.
	Adulto	HES	• Proliferación de linfocitos T.
		TGF-β homólogo	• Inducción de Treg.
	L4	HpCRT (calreticulina)	• Inducción sesgada de Th2. • Producción de anticuerpos IgG1.

(*Continúa*)

booksmedicos.org

Tabla 26-1. Principales moléculas de excreción/secreción (ES) y mecanismos de evasión descritos en parásitos helmintos *(Continuación)*

Parásito	Estadio	Molécula	Función
Ancylostoma caninum	Adulto-larva L3	VAL	• Anticoagulantes y digestión del contenido sanguíneo.
		ES	• Reduce inflamación intestinal.
Necator americanus	Adulto	ES	• Unión a NKs e inducción de IFN-γ.
	L3	Na-ASP-2 (*Ancylostoma* Secreted Protein-2)	• Induce quimiotaxis en neutrófilos.
Toxocara canis	Larva	TES-70	• Inhibe la migración de células del sistema inmunológico.
Trichinella spiralis	L1	TSL-1	• Activación directa de los mastocitos.
		ES-L1	• Induce la producción de IL-4, IL-10, TGF-β y el decremento de IFN-γ e IL-17. • Genera incremento de Treg.
Taenia sp.	Cisticerco	Metaloaminopeptidasa	• Degrada IL-2.
		Endopeptidasa	• Degrada IgG.
	Larva	ES	• Suprime la respuesta Th1. • Induce una marcada respuesta Th2.
Echinococcus sp.	Quiste hidatídico	AgB	• Inhibe el reclutamiento de neutrófilos. • Induce la producción de IL-4, IL-10 e IL-13 e inhibe IFN-γ.
	Quiste	Eg2HSP70	• Induce la producción de IL-4.
	Quiste-tegumento	EgTeg	• Inhibe la quimiotaxis de células del sistema inmunológico.

secretados durante su estadio en la piel (cercarias) generan una respuesta tipo Th2 mediada por activación de células dendríticas. Entre las proteínas observadas se encuentran varias isoformas de elastasas y metaloproteasas, enzimas glicolíticas (como la triosa fosfato isomerasa, GADPH, aldolasa y enolasa), proteínas VAL y el inmunomodulador Sm-16 (inhibidor del señalamiento de receptores tipo Toll en monocitos). Esta compleja mezcla enzimática facilita la penetración por la piel y la degradación de la IgE.

Entre los antígenos E/S más destacados están las proteínas α-1 y ω-1. La α-1 es una proteína dimérica secretada por los huevos de esquistosoma que induce la liberación de IL-4 o IPSE (del inglés *Interleukin-4-Inducing Principle from Schistosome Eggs*) e induce degranulación de basófilos que inician la respuesta Th2. La α-1 se une a la IgE de basófilos y actúa como quimiocina, que secuestra ligandos del reclutamiento de neutrófilos implicados en la inflamación. Cabe resaltar que al neutralizar IPSE se induce la inflamación, lo que implica que esta proteína funciona como moduladora de una respuesta granulomatosa. Por otro lado, la ω-1, una ribonucleasa, participa estimulando la respuesta inmunológica necesaria en el tránsito de los huevos de esquistosoma a través de los tejidos y también puede estimular una respuesta tipo Th2. Hace poco se describió que la VAL-9 remodela/reorganiza la matriz extracelular para la translocación de los huevos al tejido por medio de los cambios en la expresión génica de la matriz extracelular, de MMP y de los inhibidores de metaloproteinasa de tejido TIMP.

La proteína ES-62, una leucin-aminopeptidasa de excreción/secreción con residuos de fosforilcolina, inhibe la proliferación de linfocitos B2 y Th, incluidos aquellos que producen IL-4 e IFN-γ, y

booksmedicos.org

promueve la producción de IL-10 por linfocitos B1. La interacción de los residuos de fosforilcolina de ES-62 con los TLR inhibe la respuesta proinflamatoria Th1. La *Fasciola hepática* secreta una gran variedad de productos antigénicos E/S como tiorredoxina peroxidasa, la cual aumenta la población de macrófagos M2 y de gran variedad de enzimas antioxidantes.

En el caso de los nematodos como *Brugia malayi*, los antígenos E/S impiden la activación de linfocitos T mediada por antígeno, por lo que en general se considera que los antígenos E/S presentan actividad inmunosupresora. Entre las moléculas inmunomoduladoras descritas de este parásito se encuentra Bm-MIF-1, homóloga a la MIF de mamíferos, considerada proinflamatoria e importante en el choque séptico. En ensayos *in vitro*, esta citocina de origen parasitario sinergiza con IL-4 e induce la activación de M2. Lo anterior favorece el establecimiento de un microambiente tipo Th2; de este modo previene la activación clásica de los macrófagos. Otras proteínas presentes en los antígenos E/S provenientes de *Brugia malayi* son una galectina (Bm-GAL-1) con capacidad de unión a los leucocitos; una leucin-aminopeptidasa (LAP) con residuos de fosforilcolina; una proteína homóloga a VAL, y la serpina Bm-SPN-2, con función inhibidora de la serina proteasa, implicada en la inhibición de la elastasa y catepsina G de neutrófilos. La Bm-SPN-2 puede inducir por sí misma una respuesta tipo Th1. Los antígenos E/S son secretados de manera diferencial según el estadio del parásito *Brugia malayi*, el cual se relaciona con su localización. Por ejemplo, en ensayos *in vitro*, TGH-2, un homólogo de TGF-β de mamíferos, es secretado principalmente por el estadio de microfilaria y puede unirse a los receptores de TGF-β para promover la aparición de células Treg. Sin embargo, su secreción es tan baja en infecciones que aún se desconoce si puede promover alguna actividad a este nivel. Una de las principales proteínas asociadas a la superficie del adulto de *B. malayi* es una glutatión peroxidasa (Bm-GPX-1), la cual presenta dos funciones: protege la región lipídica de la cutícula del ataque de las ROS y modifica o remueve los lípidos inmunomoduladores del hospedero. Por otro lado, este parásito tiene tres genes que codifican para TRX: Bm-Trx-1, -2 y -3; hasta ahora sólo se ha demostrado que Bm-TRX-1 es capaz de proteger el DNA del parásito del daño que provocan las ROS generadas por las células inmunológicas del hospedero.

Las cistatinas CPI, que son proteínas inhibidoras de cisteín proteasas, se han encontrado en *B. malayi* (Bm-CPI-1 y Bm-CPI-2), en *Nippostrongylus brasiliensis* y en *Onchocerca volvulus*, y tienen la capacidad de modular la respuesta inmunológica mediante dos mecanismos. El primero de éstos inhibe las proteasas implicadas en el procesamiento antigénico y su posterior presentación en el contexto molecular del MHC II, y el segundo induce la secreción de IL-10, la cual regula de modo negativo la expresión de moléculas coestimuladoras en las APC y reduce la proliferación de linfocitos T.

En modelos murinos a los que se administran antígenos E/S provenientes de *Nippostrongylus brasiliensis*, se observa un considerable incremento en la concentración de IL-4 y la activación de macrófagos M2, lo que se traduce en una fuerte respuesta tipo Th2, aun en presencia de una respuesta inducida tipo Th1/Th17. Aunado a lo anterior, se ha observado que los antígenos E/S pueden evitar la aparición de una respuesta proinflamatoria tipo Th1, mediante la inhibición de la producción de IFN-γ dependiente de mitógeno por células de nódulos linfáticos mesentéricos y de la producción de IL-12p70 por células dendríticas. Este último proceso parece ser una estrategia generalizada presente en todos los antígenos E/S de los helmintos. Inclusive los antígenos E/S provenientes de *Nippostrongylus brasiliensis* son capaces de evitar la patología inherente a la respuesta tipo Th2, por ejemplo, al evadir la inflamación pulmonar por alérgenos. Otro antígeno E/S de *Nippostrongylus brasiliensis* es ASP-2, considerada una proteína similar a VAL, la cual posee una reminiscencia de las citocinas de mamífero y se cree que puede ser un ligando o un antagonista de receptores de quimiocinas; no obstante, en experimentos *in vitro* e *in vivo* se ha observado que ASP-2 induce quimiotaxis de neutrófilos.

Los antígenos E/S de las uncinarias, como *Necator americanus* y *Ancylostoma* spp., incluyen las VAL, las proteasas con capacidad anticoagulante, la proteína que une retinol/ácido graso y un inhibidor de metaloproteasa, que se unen a las células NK y promueven la producción de IFN-γ. Asimismo, entre los antígenos E/S existen proteínas inmunomoduladoras debido a que reducen la inflamación intestinal por la administración de ácido trinitrobenceno sulfónico.

Los antígenos E/S de *Heligmosomoides polygyrus* –un parásito nematodo natural de ratones– presentan propiedades inmunosupresoras. Se ha reportado que estos antígenos E/S pueden inducir la proliferación de linfocitos T, lo mismo que la producción de NO en macrófagos. En ensayos *in vitro* con células dendríticas, se ha observado que la exposición a antígenos E/S de *Heligmosomoides polygyrus* elimina la respuesta mediada por IL-12p70 por medio de agonistas de TLR, como los lipopolisacáridos, e induce la diferenciación hacia células Treg productoras de IL-10, la cual a su vez induce una regulación negativa de la proliferación de linfocitos T. Otros componentes reportados

booksmedicos.org

en antígenos E/S de *Heligmosomoides polygyrus* son la calreticulina (Hp-CRT) –descrita en otras especies de helmintos y secretada en la larva invasiva L4–, la cual induce una respuesta polarizada tipo Th2, aunque también inducen la formación de anticuerpos IgG1 e IgE. Una proteína similar a la TGF-β secretada por este parásito induce en forma directa la expresión de $Foxp3^+$ en linfocitos T activados, lo que implica un mecanismo de evasión del sistema inmunológico. En este mismo sentido, se han descrito proteínas homólogas a VAL en la superficie del parásito adulto, que inducen la producción de anticuerpos IgM, aunque se desconoce su función.

En nematodos como la *Toxocara canis*, los antígenos E/S contienen proteínas glicosiladas que estimulan la respuesta tipo 2, los mismo que lectinas tipo-C, abundantes en este parásito. Dos C-TL –TES-32 y TES-70– tienen homología con el receptor IgE de baja afinidad y con el de manosa. Cabe señalar que TES-70 une carbohidratos del hospedero, lo que sugiere su participación en mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica. Las mucinas y proteínas similares a los grupos sanguíneos H en mamíferos, los cuales son blanco para IgM, también se encuentran presentes en los antígenos E/S provenientes de *Toxocara canis*. En el caso de *Trichinella spiralis*, los antígenos E/S contienen nucleotidasa MIF, un nucleósido difosfato cinasa y gran variedad de cinasas y proteasas. En particular, la larva muscular (LM) de *T. spiralis* presenta diversos antígenos denominados TSL-1, los cuales se han dividido en ocho grupos. El grupo más estudiado son los TSL-1, los cuales pueden activar mastocitos de manera IgE independiente y promover la liberación de diversos secretagogos, entre éstos defensinas, anafilotoxinas (C3a y C5a), compuesto 48/80, sustancia P e histamina, y también la IL-4 que promueve una respuesta tipo Th2. Esta característica de los TSL-1 puede deberse a los carbohidratos que portan dichos antígenos, en particular la tivelosa, que es específica de este género y hacia la cual se concentra la producción de anticuerpos. Dada la intensa respuesta inmunológica que generan estos antígenos, se han utilizado como posibles vacunas y métodos diagnósticos. Recientemente se ha demostrado que la administración de antígenos E/S de la larva muscular (ES-L1) estimula células dendríticas con la producción de IL-4, IL-10, TGF-β, y el decremento de IFN-γ e IL-17. Además, se ha observado un incremento de la población de linfocitos Treg $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ lo que promueve una respuesta regulatoria y antiinflamatoria propicia para el establecimiento del parásito.

Taenia sp. y *Echinococcus* sp., dos especies de trematodos que se localizan en la cavidad peritoneal, excretan proteínas que suprimen la respuesta de linfocitos Th1. Los antígenos E/S provenientes del cisticerco de *Taenia crassiceps* exhiben propiedades inmunorreguladoras en el reclutamiento de basófilos y eosinófilos: inhibición de la maduración de células dendríticas, activación de los macrófagos M2 e inducción de Treg. Dentro de los antígenos E/S de *Taenia crassiceps* se ha reportado una metalo-amino-peptidasa que degrada IL-2 –la cual es crucial para el factor de crecimiento de linfocitos T al impedir el desarrollo de una respuesta Th1–, y una endopeptidasa que es capaz de degradar anticuerpos de clase IgG, lo que media la evasión de la respuesta inmunológica y genera una posible fuente de aminoácidos para el parásito. En los quistes hidatídicos de *Echinococcus*, se han descrito antígenos E/S inductores de Th2 e inhibidores de la migración de neutrófilos. Una de las principales moléculas inmunomoduladoras secretadas del fluido hidatídico es el antígeno B (EgAgB), una lipoproteína termoestable de 160 kDa que actúa directamente en la inmunidad innata y adquirida del hospedero, pues presenta una actividad de serpina con capacidad de inhibir el reclutamiento de neutrófilos. Asimismo, induce la producción de IL-4, IL-10 e IL-13, la baja producción de IFN-γ, pero no induce IL-12p70, lo que en su conjunto se traduce en la inducción de una respuesta tipo Th2. La proteína de choque térmico EgHSP70 y la EgTeg perteneciente al tegumento del quiste poseen características similares a EgAgB, ya que inducen la producción de IL-4, IgG4 e inhiben la quimiotaxis de células de la respuesta inmunológica innata.

En conclusión, la evasión y regulación de la respuesta inmunológica del hospedero es una estrategia extendida en todos los parásitos. Así, los antígenos de E/S y las proteínas inmunomoduladoras promueven una respuesta inmunológica que se asemeja a la tipo Th2, dada por la clase de células mieloides y linfoides y las citocinas presentes en el microambiente del hospedero. Esta respuesta no elimina el parásito y resulta permisiva para el establecimiento, la reproducción y la supervivencia del mismo (véase la Figura 26-4).

Aplicaciones clínicas de nuevos antiparasitarios

Las helmintiasis se encuentran entre los padecimientos más antiguos de la humanidad. Poco ha cambiado en nuestros días y los casos han aumentado en proporción directa con el crecimiento de

booksmedicos.org

la población mundial. Las helmintiasis transmitidas por geohelmintos representan las enfermedades menos atendidas de mayor prevalencia en áreas tropicales y subtropicales con poca o nula higiene. Entre las principales especies que infectan al humano están los nematodos *Ascaris lumbricoides*, *Trichura trichiura*, *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*, que causan diarrea y disminuyen la capacidad de absorción del tracto gastrointestinal. En el caso de *N. americanus* y *A. duodenale* también provocan anemia. En el sector veterinario las infecciones por nematodos gastrointestinales como *Teladorsagia circumcincta*, *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus vitrinus* y *Trichostrongylus colubriformis* causan pérdidas económicas cuantiosas, y en algunas ocasiones provocan la muerte de los animales. Otras helmintiasis son zoonosis que afectan al ser humano, entre éstas cisticercosis, fasciolosis, toxocariosis y triquinelosis.

En la actualidad, la alternativa para el control de las helmintiasis es el tratamiento quimioterapéutico, por lo que se realizan campañas de desparasitación nacional según lo recomienda la OMS. La quimioterapia sigue siendo el método más económico y eficaz para controlar las helmintiasis. Sin embargo, el uso indiscriminado y prolongado de fármacos antihelmínticos comienza a generar parásitos resistentes a dichos fármacos.

Quimioterapia de las helmintiasis

Fármacos nematicidas

Bencimidazoles

Los bencimidazoles son fármacos que inhiben la polimerización de los microtúbulos citoplasmáticos mediante la unión selectiva y altamente afín a la β-tubulina de las células tegumentarias e intestinales de nematodos, interfiriendo de esta forma en procesos celulares clave como el tráfico vesicular intracelular, lo mismo que el movimiento de los cromosomas durante la división celular. También inhiben la incorporación de glucosa e interfieren el transporte transmembranal de glucosa exógena –con lo que alteran mucho el gradiente de protones–, e interfieren la producción de ATP –que es indispensable para llevar a cabo las funciones vitales de los parásitos–, lo que les provoca la muerte.

Los bencimidazoles son los antihelmínticos por excelencia. Se dividen en bencimidazoles tiazoles (tiabendazol); metilcarbamatos (mebendazol, albendazol, albendazol sulfóxido, oxibendazol, fenbendazol, oxfendazol); tioles halogenados (triclabendazol), y probenzoimidazoles (Febantel, Netobimina). Los probenzimidazoles deben ser metabolizados por el hígado para transformarse en albendazol y fenbendazol. Este último es exclusivo para uso veterinario. En la Tabla 26-2 se presentan los fármacos más empleados con actividad antihelmíntica.

La introducción del tiabendazol como primer antihelmíntico bencimidazólico se hizo alrededor de 1960, seguida del albendazol y el mebendazol, que entre los bencimidazol carbamatos son los más empleados. El tiabendazol dejó de producirse para su uso en humanos debido a que provocaba reacciones secundarias intensas, entre éstas vértigo, hipotensión, bradicardia, urticaria, mareos y dolor de cabeza. Además, la vida media de este fármaco dentro del hospedero era corta debido a su rápida hidroxilación en el hígado. El mebendazol tiene un espectro de acción similar al tiabendazol y, además de ser activo contra nematodos, también es cestocida. A diferencia del tiabendazol, el mebendazol no es bien absorbido en la luz intestinal, por lo que su efectividad radica en las altas concentraciones del fármaco en los organismos adultos que habitan en la lámina propia del duodeno. El albendazol tiene un espectro un poco más amplio que el mebendazol; sin embargo, el efecto del albendazol a nivel sistémico es reducido debido a su baja solubilidad acuosa, por lo que se absorbe poco (<5%), lo que ocasiona baja biodisponibilidad. El albendazol y el mebendazol para uso humano se administran de manera periódica en dosis únicas de 400 mg y 500 mg, respectivamente. Estos dos fármacos son muy utilizados en el campo veterinario. No obstante, una limitante del uso del albendazol y mebendazol como nematocidas y cestocidas a nivel extraintestinal es su baja biodisponibilidad, razón por la que se requiere su administración a dosis altas y por tiempo prolongado, lo que causa anemia y daño al hígado. Con la finalidad de incrementar su solubilidad acuosa, y con esto su biodisponibilidad, y administrar dosis menores, se han empleado de manera experimental polímeros de bajo peso molecular –como la hidroxipropil metilcelulosa sustituida (L-HPC)– que permiten la formación de micropartículas de los fármacos con muy baja agregación, lo que aumenta la disolución de éstos. En el caso del mebendazol, se demostró que la administración oral de partículas redispersables que contienen el fármaco y L-HPC tuvo mayor biodisponibilidad que el mebendazol puro. Además, al evaluar la actividad antihelmíntica de 5 mg de mebendazol contenido en estas micropartículas, se encontró que la reducción de la carga parasitaria de larvas musculares de *T. spiralis* en un modelo de ratón fue alrededor de cinco veces más eficiente con respecto al mebendazol puro. Otros estudios han demostrado que los

booksmedicos.org

Tabla 26-2. Antihelmínticos más empleados, eficacia y fecha de introducción

Denominación	Clase química	Eficacia	Introducción
FÁRMACOS DE USO EN HUMANOS			
Albendazol	Benzimidazol	Nematicida, cestocida	1970-1980
Ivermectina	Lactona macrocíclica	Nematocidam filaricida	1980-1990
Levamisol	Imidazotiazol	Nematicida	1960-1970
Mebendazol	Benzimidazol	Nematicida	1970-1980
Niclosamida	Salicilanilida	Cestodicida	1960-1970
Praziquantel	Der. isoquinolínico	Cestodicida	1970-1980
Tiabendazol	Benzimidazol	Nematicida	1960-1970
Triclabendazol	Benzimidazol	Fasciolicida	1970-1980
FÁRMACOS DE USO EN VETERINARIO			
Closantel	Salicilanilida	Antihelmíntico	1970-1980
Febantel	Probenzimidazol	Nematicida	1970-1980
Fenbendazol	Benzimidazol	Nematicida	1970-1980
Monepantel	Derivado amino-acetonitrílico	Nematicida	2000-2010
Moxidectina	Lactona macrocílica	Nematicida	1990-2000
Oxfendazol	Benzimidazol	Nematocida	1970-1980

derivados bencimidazólicos a bajas dosis en complejo con ciclodextrinas también incrementan la eficacia antiparasitaria contra la fase sistémica de *T. spiralis*. Estos enfoques son una forma efectiva de incrementar la biodisponibilidad y actividad terapéutica de compuestos bencimidazólicos como el mebendazol y el albendazol empleando dosis bajas, de modo que se disminuye la toxicidad para el humano. Estas estrategias pueden ser empleadas para una administración de dosis bajas de fármacos con poca solubilidad en agua en el tratamiento de helmintiasis sistémicas.

Levamisol

El levamisol es un derivado imidatiazol introducido en el mercado a principios de la década de 1970, que se utiliza como nematocida. Este fármaco es un agonista colinérgico que despolariza los nervios del parásito, lo que causa la rápida y sostenida contracción del músculo y parálisis espástica del parásito. También se ha demostrado que produce la inhibición de la enzima fumarato reductasa y la oxidación del ácido succínico parasitario, con lo cual se bloquea el metabolismo de carbohidratos. El levamisol no posee efectos sobre trematodos y cestodos; actúa sobre la fase adulta de nematodos y posee actividad microfilaricida.

Lactonas macrocíclicas

Las lactonas macrocíclicas actúan sobre los receptores GABA de las células del sistema nervioso al bloquear la transmisión del impulso nervioso, lo que conduce a la parálisis y muerte del parásito o a su expulsión del cuerpo del hospedero. También afecta la reproducción de algunos parásitos porque disminuye la ovoposición. Estudios de la eficacia de diferentes antihelmínticos en granjas de países como Francia, Grecia e Italia demostraron que la administración de moxidectina e ivermectina a una dosis de 0.2mg/kg de peso presenta alta eficiencia (98-100%) en el tratamiento de parásitos nematodos, mientras que albendazol y levamisol tuvieron bajas eficacias (58 y 87%, respectivamente).

Ivermectina

La ivermectina es la elección para el tratamiento de la oncocercosis. Este fármaco mata las microfilarias en la piel y suprime la producción de microfilarias de los organismos de hembras adultas fértiles por un periodo de hasta seis meses. Tal tratamiento no sólo previene las manifestaciones graves de la piel o la enfermedad ocular en las personas infectadas, sino que también es un tratamiento muy efectivo desde el punto de vista económico y de salud pública.

booksmedicos.org

Moxidectina

La moxidectina es un fármaco que se obtiene de *Streptomyces cyaneogriseus*, y es efectivo contra nematodos intestinales del ganado (*Haemonchus* spp., *Cooperia* spp., *Ostertagia* spp., *Trichostrongylus* spp.) y el nematodo pulmonar *Dictyocaulus* spp. La moxidectina no es efectiva contra cestodos y trematodos. Después de su administración, la moxidectina se absorbe en la sangre y se distribuye en todo el cuerpo. Las mayores concentraciones del fármaco se encuentran en el tejido adiposo, que sirve como depósito, y se liberan de manera progresiva en la sangre. La moxidectina es más lipofílica que la ivermectina, por lo que su uso genera una protección más prolongada contra los parásitos. Este fármaco sólo es empleado para uso veterinario.

Trematicidas

El triclabendazol es el único fármaco recomendado por la OMS para el tratamiento de la fascioliasis, causada por el trematodo *Fasciola hepática*. Es activo contra el parásito inmaduro y contra el adulto, y puede emplearse durante la fase aguda y crónica de la enfermedad. También se utiliza contra infecciones por el trematodo *Paragonimus mexicanus*. El régimen recomendado es de 10 mg/kg de peso administrado en dosis única. Si el tratamiento falla se debe incrementar la dosis a 20 mg/kg de peso en dos dosis divididas administradas con un intervalo de 12 a 24 horas. El triclabendazol también se usa para el tratamiento de la fasciolaisis en bovinos y ovinos.

Taenicidas y cesticidas

Niclosamida y praziquantel

En el tratamiento de la taeniasis se usan dos fármacos, niclosamida y praziquantel. La niclosamida es de los pocos fármacos que, aunado a los bencimidazoles, tiene actividad taenicida, y es de uso humano y también veterinario. Se administra en dosis única de acuerdo con la edad del paciente: en adultos y niños mayores de seis años se administran 2 g, en tanto que 1 g a niños de dos a seis años, y 500 mg a niños menores de dos años. Después de la administración oral, la niclosamida se absorbe pobremente al torrente sanguíneo, se metaboliza con rapidez y es excretada. Este fármaco desacopla la fosforilación oxidativa en la mitocondria, con lo que afecta la producción de ATP y, por tanto, la motilidad del parásito. Además, la niclosamida actúa inhibiendo la absorción de glucosa por el parásito.

El praziquantel pertenece a la clase de las isoquinolinas y es un efectivo taenicida. Este fármaco también es efectivo contra los adultos de cestodos de los géneros *Echinococcus*, *Mesocestoides*, *Moniezia*, *Avitellina*, *Stilesia*, así como contra trematodos de género *Eurytrema* y *Schistosoma*. Tiene uso humano y veterinario, en especial en animales domésticos, pero se aplica en combinación con bencimidazoles. Se emplea en dosis única de 40 mg/kg de peso, pero las infestaciones intensas requieren 60 mg/kg en tres dosis divididas en intervalos de cuatro a seis horas. También se usa en el tratamiento de la cisticercosis, aunque debe administrarse por periodos prolongados y junto con una terapia con corticoides y/o antiepilépticos. El mecanismo de acción del praziquantel observado en *Schistosoma* está relacionado con cambios en la permeabilidad de Ca^{2+} en la membrana muscular del parásito; en consecuenci,a los parásitos se paralizan y mueren. En taenias, el praziquantel parece afectar el metabolismo de carbohidratos y daña el tegumento del parásito.

Resistencia a los antihelmínticos

Los bencimidazoles han sido muy utilizados tanto en medicina humana como en veterinaria gracias a su amplio espectro antiparasitario, baja toxicidad hacia el hospedero y bajo costo. Sin embargo, su uso indiscriminado ha propiciado el surgimiento de parásitos resistentes a estos fármacos, ya que en cada tratamiento sobrevive un porcentaje pequeño de parásitos. Luego de varias desparasitaciones, la población de parásitos resistentes al bencimidazol utilizado se hace dominante. La falla terapéutica se ha observado en humanos, aunque la presencia de helmintos resistentes a bencimidazoles se detectó en rumiantes de modo considerable desde 1960.

En México, Campos y colaboradores reportaron la presencia de las primeras poblaciones de nematodos resistentes a los bencimidazoles en ovinos infectados con el nematodo hematófago *Haemonchus contortus*. Dos años después se hallaron tres nuevas poblaciones de nematodos resistentes al albendazol, febendazol, febantel y oxfendazol en borregos.

En Reino Unido, Grecia, Irlanda del Norte, Noruega, Francia y España se ha reportado que el nivel de resistencia a los bencimidazoles es alto. Además, la resistencia a levamisol e ivermectina se documentó en Reino Unido, lo mismo que en otros países europeos. Estudios a gran escala han puesto de manifiesto que la situación es crítica en países de América Latina y África del Sur, y también en Australia y Nueva Zelanda. Se han reportado varios casos de

booksmedicos.org

resistencia antihelmíntica a un solo fármaco o a múltiples fármacos.

Según se ha demostrado, la principal causa de resistencia a los bencimidazoles son cambios en la secuencia de aminoácidos en los dominios N-terminal e intermedio de la β-tubulina, lo que conlleva a la pérdida de la afinidad de los bencimidazoles por la tubulina de los parásitos. Las sustituciones más comunes son fenilalanina por tirosina en posición 167 (F167Y), glutamato por alanina en posición 198 (E198A) y fenilalanina por tirosina en posición 200 (F200Y). En términos estructurales, el cambio en esos aminoácidos impide la formación de complejos estables β-tubulina-bencimidazol, ya sea porque la sustitución de residuos (F200Y) da lugar a la formación de nuevas interacciones intracatenarias entre diferentes regiones del polipéptido de la tubulina e impide la interacción de la tubulina con el bencimidazol, o porque los nuevos residuos impiden la formación de puentes de hidrógeno que estabilizan los bencimidazoles dentro de las tubulinas.

La resistencia a bencimidazoles también parece estar asociada con cambios en el gen de la glicoproteína P, el cual participa en la resistencia a ivermectina, que es un fármaco muy utilizado en el tratamiento de filariasis.

En el campo veterinario, la resistencia en nematodos gastrointestinales es alarmante. Algunos casos han cobrado gran importancia, como el de *H. contortus* que afecta la ganadería en Australia, Nueva Zelanda, Gran Bretaña, Sudáfrica y más recientemente en Sudamérica.

Manejo de resistencia a antihelmínticos

En la actualidad se emplean combinaciones de dos o más antihelmínticos con el objetivo de manejar la resistencia de nematodos y ampliar el espectro de eficacia terapéutica. La combinación de antihelmínticos con un espectro de actividad nematocida se usa en particular cuando existe falla terapéutica documentada. Entre las combinaciones utilizadas se encuentra la mezcla de levamisol, albendazol e ivermectina. El propósito de esta combinación se basa en el diferente mecanismo de acción de cada fármaco, que contribuye a la eficacia contra los parásitos resistentes. A este respecto, es importante estudiar la interacción farmacológica de los antihelmínticos empleados para obtener el efecto esperado. En el caso de la ivermectina, ésta ha sido usada de modo indiscriminado y la presión selectiva a la que se ha sometido a los helmintos ha resultado en la resistencia al fármaco. En las poblaciones de helmintos resistentes a la ivermectina hay un incremento en las proteínas de membrana responsables de la salida de fármacos, como la glicoproteína P (gpP). La coadministración de ivermectina y agentes moduladores de la gpP ha probado un incremento en la eficacia del fármaco y una disminución en la concentración efectiva 50 en el tratamiento de algunas helmintiasis.

La evidencia etnomédica muestra el uso ancestral de plantas como antihelmínticos. Con el objetivo de disponer de alternativas naturales para el tratamiento de las diferentes helmintiasis, se evalúan extractos del tallo, fruto, flor o raíces de algunas plantas. Por ejemplo, la acción de extractos totales de piña, papaya e higo contra nematodos intestinales ha sido evaluada en forma sistemática y se confirmó que su actividad antiparasitaria está mediada por proteinasas de tipo cisteína (CP). Sin embargo, el efecto cestocida de las CP ha sido poco estudiado, a pesar de que existen evidencias del uso específico de extractos de helecho en polvo por los griegos desde los años 350-250 a.C. Hace poco se comprobó que las CP obtenidas de sobrenadantes del látex de la planta de la papaya contienen quimopapaína, glicil endopeptidasa, caricaína y papaína, y la bromelina del fruto y el tallo de la piña tienen actividad *in vitro* contra dos tipos de cestodos de roedores: *Hymenolepis diminuta* e *Hymenolepis microstoma*. La reducción en la motilidad, que lleva por último a la muerte del parásito, fue dosis-dependiente. Las CP atacan el tegumento del parásito, lo que origina una erosión generalizada principalmente en el estróbilo. El escólex fue más resistente al ataque de las CP. La CP más efectiva fue la bromelina del fruto de la piña, la menos efectiva fue la bromelina del tallo de la piña y los sobrenadantes del látex de la papaya tuvieron actividades intermedias. De acuerdo con lo anterior, las plantas pueden ser una fuente natural importante de fitofármacos con actividad antihelmíntica, pero se requiere una evaluación rigurosa y la confirmación del compuesto activo.

Uso de parásitos helmintos como nuevos tratamientos

En 1989, David Strachan propuso la "hipótesis de la higiene", según la cual el decremento en la incidencia de infecciones con parásitos y bacterias en los países desarrollados podría ser la causa del desarrollo de enfermedades alérgicas y autoinmunes, debido a una pérdida en la regulación de la respuesta inmunológica.

booksmedicos.org

Este postulado puede interpretarse desde el punto de vista de que los parásitos helmintos han evolucionado para inmunomodular la respuesta inmunológica del hospedero, que conlleva prevenir procesos inflamatorios que causen la propia muerte del parásito, ya sea de manera directa o por la muerte del hospedero. Las infecciones por helmintos inducen una respuesta tipo Th2 caracterizada por los altos niveles de citocinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-21 e IL-33 y también de IgE, así como por la producción de eosinófilos y células cebadas, además de linfocitos Th2, linfocitos Treg, linfocitos Breg, macrófagos M2 y células dendríticas. De esta forma los eventos orquestados por la respuesta Th2 pueden modular a la baja a la respuesta mediada por linfocitos tipo Th1, que puede hacer a los individuos infectados menos susceptibles a enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Diversos estudios epidemiológicos apoyan la "hipótesis de la higiene", así como una gran cantidad de estudios en modelos murinos, en los que se ha demostrado que las infecciones con los helmintos –entre otros *Trichuris suis*, *T. spiralis*, *Necator americanus*, *Schistosoma mansoni*, *Heligmosomoides polygyrus* e *Hymenolepis diminuta*– previenen enfermedades autoinmunes como diabetes tipo 1, encefalitis autoinmune experimental, colitis experimental, lo mismo que enfermedades alérgicas. Es importante resaltar que, por lo general, los helmintos se consideran un grupo homogéneo, pero existen diferencias intraespecies y el resultado obtenido depende del modelo de enfermedad inflamatoria empleado en los estudios. Un ejemplo de lo anterior es que al administrar *H. diminuta* se observa una reducción de la gravedad de un modelo de colitis inducido con dinitrobenceno-ácido sulfónico, a pesar de que el mismo helminto exacerba la enfermedad en un modelo de colitis inducida con oxazolona.

Entre los estudios clínicos que apoyan la "hipótesis de la higiene" se encuentra el realizado con pacientes con colon irritable a quienes se les administraron huevos del nematodo *Trichuris suis*; en estos pacientes se observó una reducción en la intensidad de la dolencia. En dichos tratamientos, *T. suis* tiene una vida corta, ya que es un parásito de cerdos y no madura en el hospedero humano, por lo que se requiere tratamiento constante. La terapia helmíntica tiene un alcance tal que el uso de huevos de *T. suis* es permitido actualmente por la FDA (Food and Drug Administration) como un producto de investigación en medicina. Además, el uso de huevos de *T. suis* en el tratamiento de la enfermedad de colon irritable está en fase clínica 3, y existe gran optimismo de que represente la primera generación de una nueva clase de terapia de biológicos derivada de parásitos helmintos. Otro avance es el uso de *N. americanus* para el tratamiento de la enfermedad celiaca y de rinitis alérgica, que obtuvo una licencia otorgada por la Medicine and Healthcare Regulatory Authority como producto de investigación en Gran Bretaña.

Es importante resaltar que la infección por nematodos no es un requisito para suprimir el proceso inflamatorio. Se ha estudiado el efecto inmunomodulador de diferentes moléculas de helmintos; en la Tabla 26-3 se presentan algunos antígenos de helmintos que suprimen o reducen enfermedades inflamatorias y su mecanismo de inmunorregulación.

Tabla 26-3. Antígenos de helmintos que suprimen o reducen enfermedades inflamatorias y su mecanismo inmunorregulador

Helminto	Antígeno	Modelo	Mecanismo inmunorregulador
A. vitae	ES-62	• Artritis inducida con colágeno • Inflamación alérgica de vías aéreas • Artritis inducida con colágena	• Efecto inmunorregulador sobre macrófagos y CD por medio de un mecanismo que depende de TLR-4. • Decremento en la respuesta de IL-17.
A. suum	PAS-1	• Inflamación alérgica de vías aéreas	• Aumento de linfocitos $CD25^+$ $FoxP3^+$ y $CD8^+$ $\gamma\delta TCR^+$.
H. diminuta	Antígenos solubles del adulto	• Colitis inducida con DNBS	• Reducción de la activación de macrófagos. • Disminución en la producción de TNF-α e incremento en IL-4 e IL-10.
H. polygyrus	Antígenos de E/S	• Encefalitis autoinmune experimental • Diabetes tipo 1	• Inducción de linfocitos Treg por medio del receptor de TGF-β. • Incremento en la producción de IL-4, IL-10 e IL-13, y de células $CD4^+CD25^+FoxP3^+$.

(*Continúa*)

booksmedicos.org

Tabla 26-3. Antígenos de helmintos que suprimen o reducen enfermedades inflamatorias y su mecanismo inmunorregulador *(Continuación)*

Helminto	Antígeno	Modelo	Mecanismo inmunorregulador
N. brasiliensis	Antígenos de E/S	• Inflamación de vías aéreas por alergias	• Induce respuesta Th2 vía células dendríticas.
S. mansoni	Antígenos solubles del huevo y el parásito adulto	• Diabetes tipo 1	• Interactúa con TLR4 para producir células dendríticas que polarizan respuesta Th2. • Inhibe la producción de IL-12 por células dendríticas.
T. spiralis	Antígenos de E/S de la larva muscular	• Encefalitis autoinmune experimental • Diabetes tipo 1	• Interfiere con la maduración de células dendríticas inducida por LPS. • Induce la expansión de células reguladoras de la producción de IL-10 y TGF-β.
T. suis	Antígenos solubles del parásito adulto	• Encefalitis autoinmune experimental	• Afectan el fenotipo y la función de células dendríticas activadas por medio de los TLR. • Suprimen la secreción de TNF alfa e IL-12, y el desarrollo de células Th1 y Th17.

El ES-62, producido por la filaria *Acanthocheilonema viteae* tiene un efecto inmunomodulador en macrófagos y células dendríticas, induce una polarización de la respuesta inmunológica hacia Th2 por medio de un mecanismo dependiente de TLR-4 y ha sido empleado en el tratamiento de artritis inducida con colágeno y en la protección de la inflamación de vías respiratorias. Aunado a ES-62, la administración

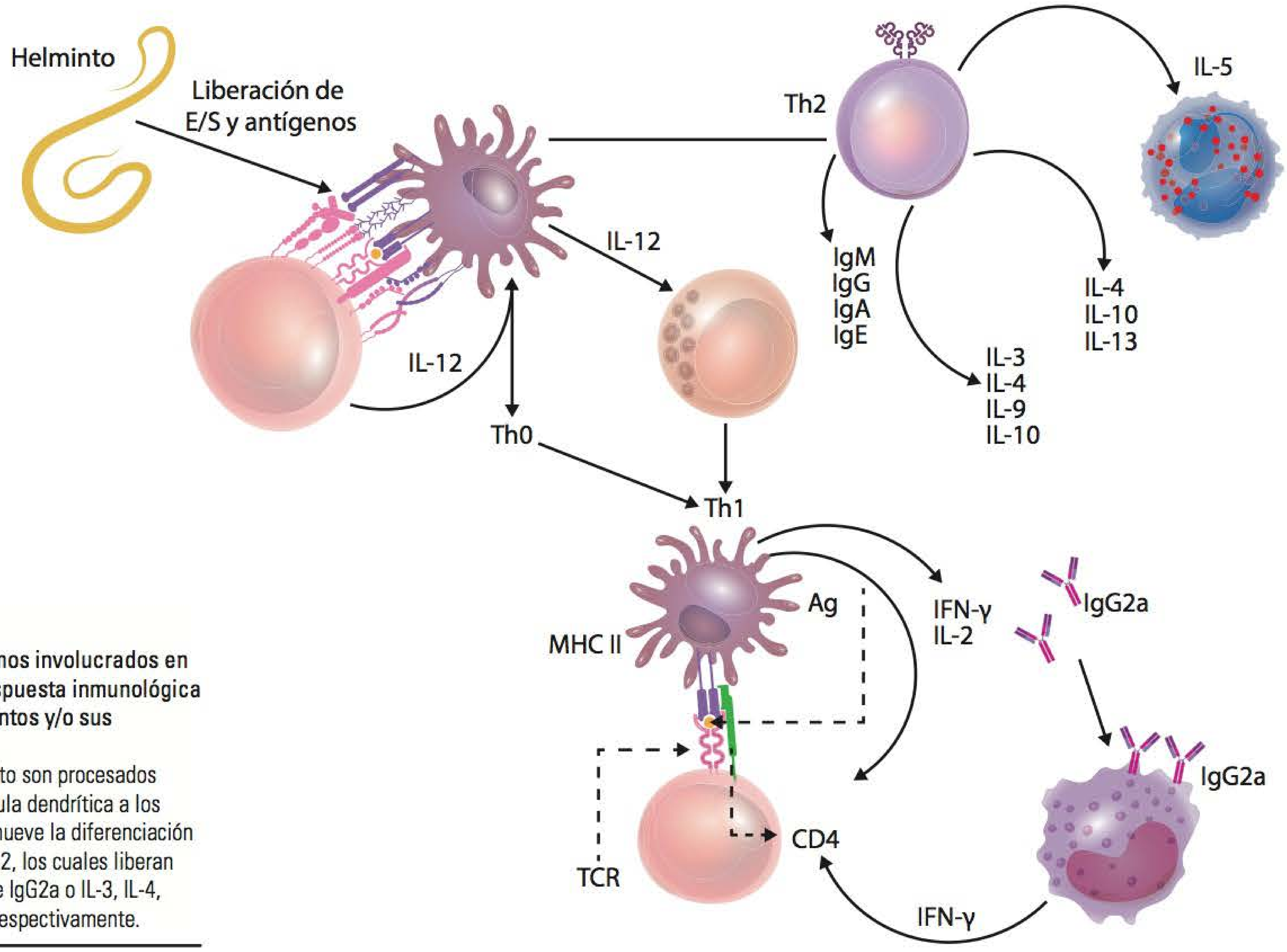


Figura 26-7. Mecanismos involucrados en la regulación de la respuesta inmunológica inflamatoria por helmintos y/o sus antígenos
Los antígenos del parásito son procesados y presentados por la célula dendrítica a los linfocitos Th0. Esto promueve la diferenciación hacia linfocitos Th1 o Th2, los cuales liberan interleucinas IL-2, IFNγ e IgG2a o IL-3, IL-4, IL-10, IL-13 e IgM, IgG, respectivamente.

booksmedicos.org

de antígenos E/S *de T. suis*, *T. spiralis*, *H. diminuta*, *A. caninum*, *S. mansoni* y *A. suum*, entre otros, suprimen el desarrollo de enfermedades como encefaliomielitis autoinmune, colitis experimental, diabetes tipo 1, lo mismo que de enfermedades alérgicas. En cuanto a los antígenos E/S de *T. suis* y *T. spiralis*, se demostró que afectan el fenotipo y la función de células dendríticas de humano activadas mediante los TLR. La secreción de TNF-α e IL-12 por estas células fue suprimida, y también el desarrollo de linfocitos Th1 y Th17, importantes en el proceso inflamatorio característico de la enfermedad.

Para poder explotar el gran potencial de la terapia helmíntica en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, es necesario definir los mecanismos por los que los helmintos modulan el sistema inmunológico del hospedero. Otro aspecto relevante es identificar productos parasitarios que pueden ser empleados como biológicos, en lugar del parásito completo, para inducir los efectos positivos de la terapia helmíntica.

Resumen

En la actualidad, los parásitos helmintos constituyen un serio problema de salud, en especial en los países en vías de desarrollo, pero también en países desarrollados a los que migran personas provenientes de zonas en las que ciertas infecciones parasitarias son endémicas. Los helmintos han tenido éxito evolutivo al adaptarse al medio y colonizar nuevos nichos, incluido el ser humano, y han desarrollado estrategias que les hacen posible no sólo evadir el sistema inmunológico, sino también modificarlo a su favor y verse beneficiados cuando éste permite su establecimiento, crecimiento y reproducción. El tipo de respuesta inmunológica que comúnmente se asocia a la infección por helmintos es de tipo Th2 *permisiva* a la infección. Entre las proteínas del parásito que la inducen se encuentran los antígenos de expresión-secreción; algunos de éstos son capaces de inducir la producción de citocinas, IL-4, MIF e IL-10, y también la proliferación y diferenciación de linfocitos Treg y macrófagos M2. Lo anterior conlleva una modificación y modulación de la respuesta inmunológica del hospedero.

Con base en lo que explica la "hipótesis de la higiene", una aplicación en la medicina sería utilizar las proteínas de los helmintos en enfermedades de tipo autoinmune. Esta hipótesis propone que el decremento en la incidencia de infecciones con parásitos en los países desarrollados podría ser la causa del desarrollo de enfermedades alérgicas y autoinmunes, debido a una pérdida en la regulación de la respuesta inmunológica. Tal postulado puede interpretarse desde el punto de vista de que los helmintos han evolucionado para inmunomodular la respuesta inmunológica del hospedero. La respuesta tipo Th2 inducida por infecciones por helmintos puede suprimir la respuesta Th1, lo que confiere a los individuos infectados menor susceptibilidad a enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Diversos estudios epidemiológicos apoyan la "hipótesis de la higiene", así como gran cantidad de estudios en modelos murinos, en los que se ha demostrado que las infecciones con helmintos –por ejemplo, *Trichuris suis*, *T. spiralis*, *Necator americanus*, *Schistosoma mansoni*, *Heligmosomoides polygyrus* y *Hymenolepis diminuta*– pueden prevenir o suprimir enfermedades autoinmunes del tipo de diabetes tipo 1, encefalitis autoinmune experimental y colitis experimental, lo mismo que enfermedades alérgicas.

Para explotar el gran potencial de la terapia helmíntica en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, es necesario definir los mecanismos que utilizan los helmintos al modular el sistema inmunológico del hospedero, e identificar nuevas proteínas parasitarias de éstos que puedan emplearse como biológicos, en lugar del parásito completo.

Lecturas sugeridas

Finlay CM, Walsh KP, Mills, KH. Induction of regulatory cells by helminth parasites: Exploitation for the treatment of inflammatory diseases. *Immunological Review*. 2014;259(1):206-30.

Geurden T, Hoste H, Jacquiet P, Traversa D, Sotiraki S, Frangipane di Regalbono A, *et al*. Anthelmintic resistance and multidrug resistance in sheep gastrointestinal nematodes in France, Greece and Italy. *Veterinary Parasitology*. 2014;201(1-2):59-66.

Hewitson JP, Grainger JR, Maizels RM. Helminth Immunoregulation: The role of parasite secreted proteins in modulating host immunity. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 2009;167(1):1-11.

Kuijk LM, Klaver EJ, Kooij G, Van der Pol SM, Heijnen P, Bruijns SC, *et al*. Soluble helminth products suppress clinical signs in murine experimental autoimmune encephalomyelitis and differentially modulate human dendritic cell activation. *Molecular Immunology*. 2012;51(2)210-8.

Larkin BM, Smith PM, Ponichtera HE, Shainheit MG, Rutitzky LI, Stadecker MJ. Induction and regulation of pathogenic Th17 cell responses in schistosomiasis. *Seminars in Immunopathology*. 2012;34(6):873-88.

Pritchard DI. Worm therapy: How would you like your medicine? *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 2012;2:106-8.

booksmedicos.org

Capítulo 27

Respuesta inmunológica a tumores

Sara Huerta Yepez • Rosendo Luria Pérez • Mario I. Vega

Introducción

Contenido del capítulo

Inmunovigilancia e inmunoedición de células tumorales
Antígenos específicos y antígenos asociados a tumores
Respuesta inmunológica innata contra el tumor
Interferones en la respuesta inmunológica contra tumores
Células de la respuesta inmunológica innata
Inmunidad adaptativa contra el tumor
Inmunoterapia antitumoral mediada por anticuerpos
Inmunoterapia antitumoral mediada por células
Transferencia adoptiva de linfocitos T
Lecturas sugeridas

El cáncer es uno de los principales retos de salud pública en el mundo. La comprensión de los mecanismos que gobiernan la interacción de la respuesta inmunológica con los tumores es un área de oportunidad, que permitirá el desarrollo de aproximaciones clínicas con un enfoque hacia la habilidad para discriminar entre células transformadas y normales, y también el uso de activadores de la respuesta inmunológica como herramienta terapéutica para eliminar las células transformadas.

Los estudios en este tema han demostrado que la respuesta inmunológica innata y la adquirida colaboran para eliminar las células transformadas, lo que explica por qué existe un incremento en la formación de tumores en individuos inmunocomprometidos, y por qué en ciertas ocasiones se observa la regresión tumoral de forma espontánea en personas inmunocompetentes.

El desarrollo del tumor desde célula transformada hasta células malignas invasivas es un proceso que implica cambios genéticos que derivan en el establecimiento del tumor. Este proceso puede llevar años e incluye diversas modificaciones genéticas; hoy en día se han descrito algunas atribuidas a diferentes tipos de cáncer. Casi todos los tumores se caracterizan por una inestabilidad genética, por lo que pueden producir proteínas modificadas; éstas son reconocidas como no propias por el sistema inmunológico del huésped, lo que permite la activación de la respuesta inmunológica y la subsecuente eliminación del tumor. Esta habilidad del huésped para reconocer células transformadas fue descrita por M. F. Burnet y denominada *inmunovigilancia* en cáncer. En la actualidad existe una hipótesis moderna denominada *inmunoedición*, la cual propone que las poblaciones de células transformadas que elimina el sistema inmunológico son reemplazadas por poblaciones con variaciones genéticas que las hacen inmunorresistentes. El resultado es una *edición* o *inmunoselección*, en la que el tumor se desarrolla a partir de variantes celulares heterogéneas genéticamente inestables que presentan una disminución en sus marcadores de diferenciación, proliferan con rapidez y son inmunorresistentes (a lo largo del capítulo serán denominadas *inmunoevasivas*). Estas células editadas no pueden ser destruidas por el sistema inmunológico y dan origen a la fase de evasión. Después las células transformadas en tumor favorecen el proceso de reconstitución epitelial, en el que crean su propio suministro de sangre mediante la generación de nuevos vasos sanguíneos y promueven un microambiente que limita la

booksmedicos.org

funcionalidad de la respuesta inmunológica, que en forma eventual es superada por el tumor.

Las interacciones entre la respuesta inmunológica y los tumores son complejas; según se ha reportado en la literatura especializada, la principal función de la respuesta inmunológica es atenuar el crecimiento tumoral; sin embargo, en algunos casos se observa que dicha respuesta puede propiciar la progresión del tumor.

Inmunovigilancia e inmunoedición de células tumorales

El concepto de inmunovigilancia, apoyado por Burnet y Thomas en 1957, postula que la respuesta immunológica adaptativa es responsable de prevenir el desarrollo del cáncer en individuos inmunocompetentes. Este concepto fue debatido por los estudios de Stutman en 1974, quien demostró que la inducción de tumores en ratones inmunocompetentes era similar que en los ratones desnudos inmunodeficientes. Aunque esta hipótesis fue olvidada en su momento, se retomó en 1990 con los estudios para demostrar la importancia del IFN-γ en la promoción del rechazo contra el injerto; los estudios arrojaron que los ratones deficientes del receptor de IFN-γ o del factor de transcripción STAT 1, a través del cual señaliza, y los ratones deficientes de linfocitos B, linfocitos T y células NKT, son más susceptibles a inducir tumores espontáneos o tumores por carcinogénicos.

Hoy en día se reconoce que el sistema inmunológico está involucrado en eventos importantes para prevenir el cáncer, entre éstos: a) protege al huésped de infecciones virales y así suprime los tumores inducidos por virus; b) previene el establecimiento de microambientes inflamatorios que facilitan la tumorigénesis, y c) elimina células tumorales que a menudo coexpresan ligandos para activación en células de la respuesta innata y antígenos tumorales que son reconocidos por receptores en linfocitos del sistema inmunológico adaptativo.

En 2001 se describió que el sistema inmunológico controla la cantidad y la calidad (*inmunogenicidad*) de la respuesta inducida contra el tumor, de tal manera que los tumores en ratones inmunodeficientes son más inmunogénicos (denominados no editados) si se les compara con los tumores menos inmunogénicos que provienen de ratones inmunocompetentes (llamados editados). Estos hallazgos obligaron a replantear la hipótesis de la inmunovigilancia por la hipótesis de inmunoedición, la cual propone que el sistema immunológico no sólo protege al huésped contra el tumor, sino que también modula la inmunogenicidad, de tal manera que el sistema immunológico juega un papel protector y también induce acciones que promueven el desarrollo del tumor. De acuerdo con la propuesta del grupo de Shcreiber, la hipótesis de la inmunoedición del cáncer tiene tres fases: eliminación, equilibrio y escape (véase Figura 27-1).

Fase de eliminación

La fase de eliminación también se denomina inmunovigilancia en cáncer. En ésta las respuestas inmunológicas innata y adaptativa están involucradas en la detección y eliminación del tumor antes de que sea clínicamente aparente. Entre las señales que induce la respuesta inmunológica se encuentran las de daño como IFN-γ, el cual se produce en la fase temprana del desarrollo del tumor; algunas señales más son dadas por los patrones moleculares asociados a daño (DAMP), como el ácido hialurónico que proviene de los tejidos dañados, o la molécula HMGB1 (por sus siglas en inglés *High Mobility Group Box1*) liberada por las células que están muriendo. Otro de los mecanismos involucra la expresión en la superficie de las células tumorales de ligandos inducidos por estrés (p. ej., daño al DNA), entre otros RAE-1 y H60 en ratones, y MICA y MICB en humanos. Estas moléculas son ligandos que se unen a los receptores NKG2D en las células NK y en los linfocitos Tγδ, inducen una actividad antitumoral y, además, liberan citocinas proinflamatorias e inmunomoduladoras que facilitan el desarrollo de la respuesta inmunológica adaptativa. En esta fase, el éxito de la respuesta inmunológica adaptativa antitumoral depende de la expresión de antígenos específicos de tumor o asociados con el tumor, para poder propagar la expansión de células T $CD4^+$ y células T $CD8^+$ antitumorales.

Fase de equilibrio

Durante la fase de equilibrio la respuesta inmunológica adaptativa previene el crecimiento de variantes raras de células tumorales que sobreviven a la fase de eliminación. Puede ser una fase prolongada y representa una parte importante de la inmunoedición del cáncer; en esta fase el sistema inmunológico mantiene las células tumorales residuales en estado de *dormancia*, un término empleado para describir las células tumorales latentes que eventualmente pueden crecer e inducir tumores primarios o metástasis. El equilibrio puede ser resultado de la inhibición del crecimiento

booksmedicos.org

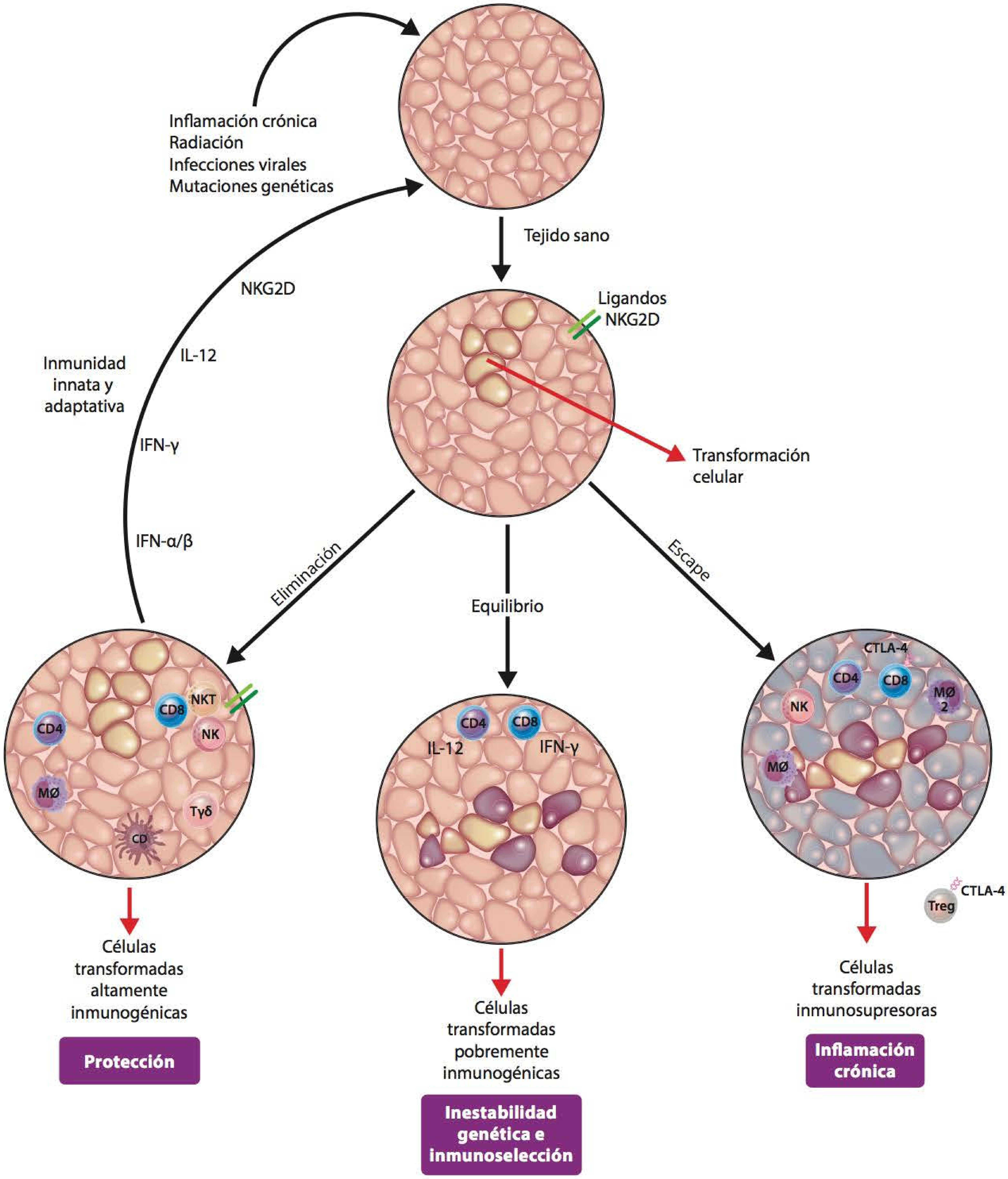


Figura 27-1. **Fases de inmunoedición de células tumorales**

El sistema inmunológico puede suprimir el tumor o promover su crecimiento. La inmunoedición de las células tumorales consta de tres fases: eliminación, equilibrio y escape. En la *fase de eliminación*, o inmunovigilancia, la respuesta inmunológica innata y adaptativa colaboran para eliminar las células tumorales y restablecer el tejido. En la *fase de equilibrio*, la respuesta inmunológica no elimina por completo las células tumorales y establece un equilibrio que mantiene las células tumorales en estado de dormancia: eventualmente estas células pueden adquirir mutaciones que permiten evadir a la respuesta inmunológica. En la *fase de escape*, las células inmunoevasoras crecen y establecen un tumor detectable en forma clínica.

CTLA-4: proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos; IDO: enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa; IFN: interferón; IL: interleucina; M: macrófago; MDSC: células supresoras de origen mieloide; NK: Natural Killer; NKG2D: Natural Killer grupo 2D; PD-L1: ligando 1 de muerte celular programada 1; TGF-β: factor de crecimiento transformante β; *TRAIL:* ligando inductor de la apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral; Treg: linfocito T regulador; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

booksmedicos.org

y las acciones citotóxicas sobre las células tumorales mediadas por la respuesta inmunológica; sin embargo, estas mismas funciones pueden provocar presión selectiva y crecimiento tumoral de las células que hayan adquirido las mutaciones más inmunoevasivas.

Fase de escape

En la fase de escape las células tumorales que adquirieron la habilidad de evadir el reconocimiento inmunológico y evitar la eliminación crecen y se convierten en tumores clínicamente visibles. Esta fase puede ocurrir debido a los cambios en las células tumorales en respuesta a las funciones de *edición* del sistema inmunológico y/o a causa de los cambios en el huésped en respuesta a la inmunosupresión o al deterioro de la respuesta inmunológica.

Los mecanismos de escape pueden ser diversos e incluyen los siguientes: los primeros, a nivel de la célula tumoral, son alteraciones que reducen el reconocimiento antigénico, como la pérdida de antígenos (baja expresión de antígenos en las células, pérdida de moléculas de MHC, deficiencia en el procesamiento de antígenos, entre otros); además, puede haber un incremento de la resistencia a los efectos citotóxicos de la respuesta inmunológica (p. ej., la activación persistente de factores de transcripción protooncogénicos como STAT3 y la expresión de moléculas antiapoptóticas de la familia de Bcl-2). Los segundos mecanismos de escape están relacionados con establecimiento de un microambiente supresor en el tumor debido a la producción de citocinas inmunosupresoras, como VEGF, TGF-β, galectina e IDO, o bien con el reclutamiento de células reguladoras inmunosupresoras de la respuesta inmunológica, por ejemplo linfocitos T reguladores (Treg) que expresan moléculas coestimuladoras negativas entre éstas CTLA-4, PDL-1, PD1 y las células supresoras de derivado mieloide (MDSC) productoras de TGF-β.

Antígenos específicos y antígenos asociados a tumores

La presencia de los TAA (del inglés *Tumor-associated Antigens*, o antígenos asociados a tumores) o TSA (del inglés *Tumor Specific Antigens*, o antígenos específicos de tumores) permite la activación de la respuesta inmunológica antitumoral. El primer antígeno de este tipo descrito en 1991 fue el antígeno MAGE-1 de melanoma. A partir de este hallazgo se han descrito diversos TSA y TAA, que tienen una gran importancia como blancos inmunoterapéuticos en los ensayos clínicos.

Los antígenos son heterogéneos y reconocidos por linfocitos Th y Tc; por su expresión se clasifican en antígenos únicos, de diferenciación, testiculares, sobreexpresados, oncofetales, de oncogenes y de virus oncógenos (véase Tabla 27-1). Algunos autores clasifican los antígenos tumorales en dos grandes grupos: los autoantígenos (antígenos de diferenciación y antígenos testiculares) y los neoantígenos o antígenos únicos (producto de mutaciones y virus).

Antígenos únicos (neoantígenos)

Son proteínas modificadas que se originan a partir de mutaciones genéticas y de proteínas de fusión provenientes de aberraciones cromosómicas en las células

Tabla 27-1. Clasificación de antígenos asociados a tumores/antígenos específicos de tumores

Antígeno tumoral	Ejemplos
Antígenos únicos	BRAF, K-RAS, CDKN2A
Antígenos de diferenciación	Melan-A/MART-1, gp100, tirosinasa, TRP1, TRP2, CEA, PSA
Antígenos testiculares	MAGE, BAGE, GAGE, SCP-1/TOM-Tes-14, SSX-2/HOMEL-40, CT9, CT10, SAGE, NY-ESO-1/LAGE
Antígenos sobreexpresados	Mucinas (MUC-1), ciclinas (Cyclin-B1), CEA, PSA, p53, HER-2, PSMA, survivina
Antígenos oncofetales	OFA/iLRP, glipicano 3, AFP, CEA
Antígenos de oncogenes	Familia de RAS, p53, HER-2
Antígenos de virus oncógenos	E6 y E7 de HPV Proteínas de EBV Proteínas de HCV y HBV Proteínas de HTLV-1

booksmedicos.org

transformadas. Se consideran TSA debido a que no se encuentran en el tejido normal. Algunos antígenos de esta clasificación son las moléculas mutadas de BRAF, K-RAS y CDKN2A.

Antígenos de diferenciación

Los antígenos de diferenciación se expresan en células transformadas y normales del mismo linaje. Dentro de esta clasificación se encuentran los antígenos de diferenciación de melanoma, como Melan-A/MART-1, gp100, tirosina cinasa y proteína 1 relacionada a tirosinasa (TRP1 y TRP2). En los casos de carcinoma de intestino se encuentra el antígeno carcinoembriogénico (CEA), en el caso de carcinoma de próstata el antígeno prostático específico (PSA). Estos antígenos son expresados en alguna etapa de diferenciación de la célula normal y su sobreexpresión favorece la rotura de la tolerancia inmunológica.

Antígenos testiculares

Estas moléculas son expresadas en gran variedad de tumores, pero de forma normal se encuentran sólo en las células germinales testiculares MHC^- y en los trofoblastos de placenta, por lo que pueden considerarse como TSA. El origen de estos antígenos son las alteraciones epigenéticas en las células transformadas que inducen la expresión de genes silenciados. A este grupo pertenecen los antígenos MAGE, BAGE, GAGE, SCP-1/TOM-Tes-14, SSX-2/HOMEL-40, CT9, CT10, SAGE y NY-ESO-1/LAGE, entre otros.

Antígenos sobreexpresados

Las células transformadas disminuyen o incrementan la expresión de algunas proteínas. La distribución de estas proteínas en condiciones normales es heterogénea y se encuentran poco expresadas, por lo que inducen tolerancia periférica. Sin embargo, dicha tolerancia se ve afectada cuando las proteínas se sobreexpresan cientos de veces. Además, la sobreexpresión puede conducir a múltiples modificaciones postraduccionales –glicosilación aberrante, fosforilación o una localización anormal en la célula–. Ejemplo de este grupo son las mucinas, ciclinas, CEA, PSA, PSAM, survivina y los oncogenes p53 y HER-2, que también pueden presentar mutaciones.

Antígenos oncofetales

Estas moléculas son altamente expresadas durante el desarrollo fetal y son silenciadas en forma transcripcional después del nacimiento. Las células transformadas vuelven a expresar estos antígenos, pero no las células normales. Algunos ejemplos son el antígeno oncofetal/receptor inmaduro de laminina (OFA/iLRP), glipicano 3 (un proteoglicano de heparan sulfato) y la alfafetoproteína (AFP) miembro de la familia de la albúmina. El antígeno carcinoembriogénico (CEA) se considera un antígeno oncofetal por estar estrictamente expresado en el colon fetal y en el cáncer de colon, aunque se cree que su relación con el cáncer de colon se debe a una sobreexpresión.

Antígenos de oncogenes

Las mutaciones en los protooncogenes pueden generar TSA o TAA. Ejemplos de esta clasificación son los oncogenes de la familia RAS, cuyas mutaciones conducen a carcinogénesis. Otras proteínas, como la p53 y la HER-2, se encuentran mutadas o sobreexpresadas en los tumores.

Antígenos de virus oncógenos

Una vez que ciertos virus infectan la célula pueden transformarla y los antígenos virales que ésta expresa constituyen también una fuente única de antígenos; por ejemplo, la expresión de las proteínas oncovirales E6 y E7 expresadas en los tumores de carcinoma de cérvix inducidos por el virus de papiloma humano, y los antígenos del virus de Epstein-Barr expresados en los linfocitos B infectados. Dentro de este grupo también se clasifican los antígenos de poliomavirus, virus de la hepatitis B y C, y virus linfotrópico de linfocitos T humanos 1, entre otros.

Respuesta inmunológica innata contra el tumor

La respuesta inmunológica innata se encuentra involucrada en la actividad antitumoral y está mediada por células y factores solubles que son reclutados en el microambiente del tumor. Diversos estudios proponen que, en algunos casos, la respuesta inmunológica innata está asociada con la inducción tumoral; sin embargo, los efectos contundentes de la actividad antitumoral se ponen de manifiesto cuando se trata de explicar la respuesta espontánea de linfocitos Tc contra los TAA sin presencia de algún patógeno involucrado. Esto sugiere la probable participación de los DAMP, que pueden inducir la activación de la respuesta inmunológica innata y establecer un puente con la respuesta inmunológica adaptativa.

booksmedicos.org

Interferones en la respuesta inmunológica contra tumores

Los estudios realizados en ratones deficientes en IRF-1 (del inglés *Interferon Regulatory Factor 1*, o factor regulador de interferón-1) muestran diversos desórdenes inmunológicos, por ejemplo defectos en el desarrollo de las células NK. Dichos estudios evidencian el papel de la respuesta inmunológica innata antitumoral. El IRF-1 presenta múltiples funciones, contribuye a la supresión del tumor mediada por p53, modula la transcripción de IFN-α, -β y -γ, y, como un fenómeno de retroalimentación, el IFN-γ induce la expresión de IRF-1. Los ratones deficientes en la señalización de esta citocina tienen una alta incidencia tumoral; además, se ha descrito que la estimulación de IFN-γ mediada por la IL-12 disminuye la formación de los tumores. La actividad antitumoral de IFN-γ puede complementarse con la actividad de los linfocitos Tγδ y las células NK.

El análisis del microambiente tumoral infiltrado con linfocitos muestra la expresión del IFN tipo I, lo que incrementa la posibilidad de la participación de estas citocinas en los mecanismos de reconocimiento del tumor. También se ha observado que en un modelo de metilcolantreno en ratones deficientes en el receptor de IFN tipo I hay un aumento en la aparición de tumores.

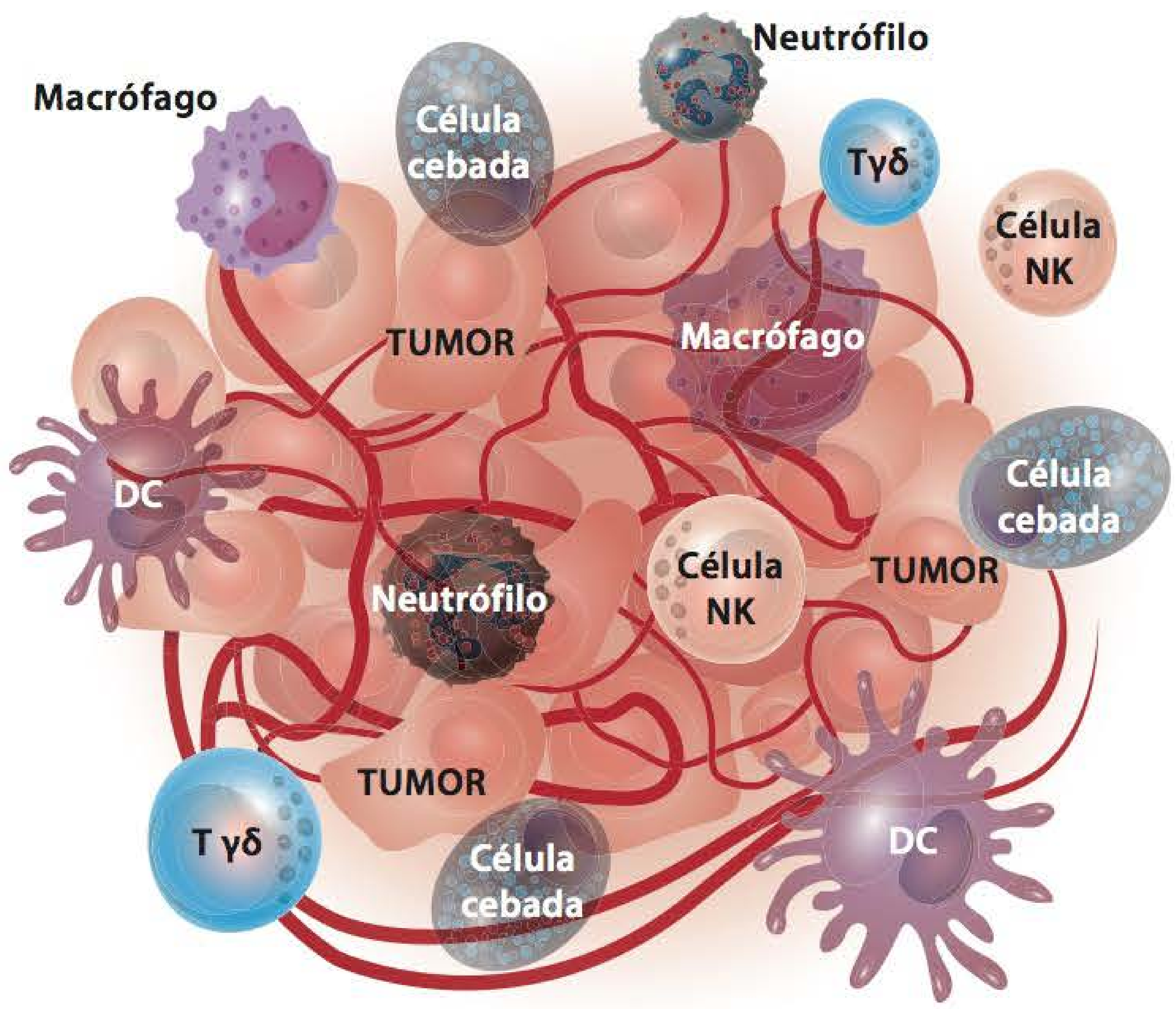


Figura 27-2. Células de la respuesta inmunológica innata infiltradas en el microambiente tumoral
Las células dentro del microambiente tumoral incluyen una gran diversidad de células infiltrantes entre ellas, células endoteliales y células de la respuesta inmunológica innata como: NK: células NK; MΦ: macrófagos; DC: células dendríticas; Tγδ: linfocitos Tγδ; granulocitos como neutrófilos y células cebadas, algunas de estas células han demostrado su utlidad como factores pronóstico en pacientes con cáncer.

Células de la respuesta inmunológica innata

El análisis de las células que infiltran tumores revela la presencia de células NK, monocitos/macrófagos, granulocitos, células cebadas, células dendríticas y linfocitos Tγδ, entre otras, según se ilustra en la Figura 27-2.

Células NK

Las células NK están presentes en el microambiente de varios tipos de cáncer. Las células NK no expresan inmunoglobulinas de superficie o complejos TCR/CD3, y por lo general inducen la muerte de los blancos celulares que tienen deficiencia en la expresión de MHC-clase I. Los receptores KIR (del inglés *Killer-cell Inhibiting Receptor*, o receptor inhibidor de muerte) o KAR (del inglés *Killer-cell Activating Receptor*, o receptor activador de muerte) expresados en las células NK les permiten discriminar entre las células normales y las anormales. A pesar de que el tumor con frecuencia suprime la expresión de las moléculas del MHC, las células NK emplean a su receptor NKG2D (por sus siglas en inglés *Natural Killer Group 2D*) que se encuentra constitutivamente expresado en la membrana para reconocer a los ligandos de MICA (del inglés *MHC Class I Chain-Related Protein A*), MICB y UBLPB1-6 (del inglés *HCMV UL16-binding Proteins 1-6*) en humanos, o los ligandos de la familia Rae-1, H-60 y MULT1 en el ratón; todos éstos son miembros distantes de la familia del MHC. Los ligandos del receptor NKG2D, inducidos por eventos como daño al DNA, estrés oxidativo, activación de oncogenes (c-Myc, H-RAS, HER2, PI3K, entre otros), activación de genes supresores (p53), entre otras señales, se encuentran sobreexpresados en las células tumorales y actúan a modo de señales de daño que favorecen la eliminación mediada por las células NK a través de perforina. Una vez que el receptor NKG2D se ha unido a su ligando en la célula tumoral, se asocia con la molécula DAP10 en humanos o DAP10 y DAP12 en ratones, lo cual induce una señalización intracelular que resulta en la activación de la célula NK. Las células NK ayudan al

booksmedicos.org

control de las leucemias; algunos reportes recientes indican que también son importantes para el control de tumores sólidos. Tienen la capacidad de eliminar las células transformadas circulantes y previenen la formación de metástasis. Los mecanismos involucrados en la eliminación de las células tumorales son la lisis mediada por perforinas, granzimas y la producción de una gran variedad de citocinas, en especial IFN-γ, así como la actividad de la IL-15 y su receptor. Las células NK expresan de manera constitutiva ligandos de la familia del TNF y pueden inducir la muerte de células transformadas que expresan sus receptores. En presencia de la IL-2, las células NK se diferencian en células LAK (del inglés *Lymphokine-Activated Killer Cells*, o células asesinas activadas por linfocinas), enriquecidas con gránulos citotóxicos y con actividad citolítica exacerbada; las células LAK tienen la habilidad de matar células resistentes a las células NK convencionales.

La actividad de las células NK puede encontrarse limitada en algunos pacientes debido a la expresión de factores derivados del tumor, como el TGF-β que está sobreexpresado en pacientes con tumores muy agresivos y con metástasis.

Macrófagos

Los macrófagos y otras células de estirpe mieloide se encuentran en los tumores sólidos, constituyen la población de MAT (del inglés *Macrophage-Associated Tumors*, o macrófagos asociados a tumores) y pueden inhibir o promover la progresión tumoral. Los macrófagos M1 tienen diversas funciones antitumorales; suelen ser inducidos por la presencia de GM-CSF, IFN-γ y los agonistas de TLR, y presentan una actividad citotóxica antitumoral. Los posibles mecanismos de activación de la respuesta antitumoral mediados por estas células son el reconocimiento de algunos antígenos de superficie en la célula transformada y la activación mediada por IFN-γ producida por linfocitos T específicos del tumor. Los macrófagos M1 pueden eliminar la célula transformada mediante mecanismos como la liberación de enzimas lisozomales, ROS y NO; también producen TNF-α, auxiliar en la eliminación de células transformadas, e inducen una trombosis en los vasos sanguíneos del tumor.

Mientras tanto, los macrófagos M2 promueven el tumor y son inducidos bajo la influencia de la IL-4, IL-14, IL-10 y M-CSF. Contribuyen a la regulación inmunológica negativa por la producción de IL-10 y TGF-β, además de que contribuyen al reclutamiento de los linfocitos Treg mediante la producción de CCL22.

Las MDSC (del inglés *Myeloid Derived Supresor Cells*, o células supresoras de origen mieloide) son células inmaduras de linaje mieloide y también producen una regulación inmunológica negativa en el ambiente tumoral. El principal mecanismo de regulación es la expresión y actividad de arginasa y la nitrosilación de proteínas de superficie en linfocitos T que infiltran el tumor, incluido el TCR.

Granulocitos

Los granulocitos o leucocitos PMN, en particular los neutrófilos, son los principales infiltrantes de muchos de los tumores sólidos murinos y a menudo se observan en infiltrados de tumores humanos. Esta población es reemplazada por las poblaciones de macrófagos M2 y por las MDSC, quizá por tratarse de una inflamación crónica. Los PMN aumentan en los pacientes con cáncer. Sin embargo, un incremento en la relación neutrófilo-linfocito es un factor de pronóstico negativo en algunos pacientes.

Otra población leucocitaria de relevancia en el infiltrado tumoral son las células cebadas o mastocitos, cuya presencia se asocia con la reestructuración de la matriz extracelular mediante la secreción de citocinas y MMP. También se ha propuesto que la histamina liberada por las células cebadas estimula la proliferación de células transformadas a través del H1R (por sus siglas en inglés, *Histamine Receptor 1*), que actúa como un regulador negativo de la respuesta inmunológica a través del receptor H2R, lo que promueve el crecimiento del tumor y la formación de metástasis.

Células dendríticas

Las células dendríticas (DC) se encuentran sobre todo en los ganglios linfáticos cercanos al tumor y también constituyen una población localizada entre las células infiltrantes; por lo regular tienen una limitada expresión de las moléculas de coestimulación. Las células dendríticas expuestas al tumor –o a factores derivados del tumor en ensayos *in vitro*– o aisladas directamente del tumor tienen un fenotipo inmaduro y no presentan antígenos de manera adecuada. Los gangliósidos asociados con tumores inhiben la maduración de las células dendríticas y sus funciones. Las DC están asociadas con la expansión de linfocitos Treg y favorecen el ambiente tolerogénico más que el inmunogénico.

Linfocitos Tγδ

Dentro del microambiente tumoral también se han observado células innatas tipo T, que expresan receptores de células T (TCR) compuestas de cadenas

booksmedicos.org

gama y delta que contribuyen activamente a la respuesta inmunológica antitumoral en muchos tumores como linfomas, mielomas y melanomas, y en cáncer de mama, de colon, de pulmón, de ovario y de próstata. Los linfocitos Tγδ pueden inducir su actividad citotóxica de forma directa contra las células tumorales o de modo indirecto al estimular y regular funciones de otras estirpes celulares, entre éstas las células dendríticas y los linfocitos T $CD8^+$. Los linfocitos Tγδ no expresan correceptores CD4 y CD8, por lo tanto el reconocimiento del antígeno por el TCRγδ no está restringido a moléculas del MHC. Así, mientras el TCRαβ interacciona con péptidos unidos al MHC clase I o moléculas MHC clase II, el TCRγδ reconoce diversos antígenos propios y no propios –péptidos pequeños, proteínas solubles o de membrana, fosfolípidos, prenilpirofosfatos y sulfátidos–. La activación de los linfocitos Tγδ no requiere de procesamiento y presentación de antígenos por una célula presentadora de antígeno (APC), de modo que pueden activarse con rapidez durante la fase temprana de la respuesta inmunológica. Los linfocitos Tγδ, al igual que las NK, responden a la estimulación de ligandos inducidos por estrés o infecciones; algunos ejemplos son H60, RAE1 y MULT-1 en ratones, y MICA, MICB y ULBP en humanos. Por lo regular estos ligandos no se expresan o se expresan débilmente en la célula tumoral, pero son sobreexpresados en eventos de estrés –como daño al DNA o infección– y activan los linfocitos Tγδ a través del receptor NKG2D expresado en estas células. Además, los linfocitos Tγδ también expresan receptores tipo Toll (TLR) que modulan su activación.

Inmunidad adaptativa contra el tumor

La respuesta inmunológica competente es el resultado de una interacción que se coordina en forma estrecha entre el sistema inmunológico innato y el adaptativo. Las células del sistema inmunológico innato se activan por medio de los DAMP y PAMP, y transmiten señales de activación a las células involucradas en la respuesta inmunológica adaptativa, que actúan de manera específica contra infecciones, y también mantienen la tolerancia inmunológica. El mejor ejemplo es la participación de las células dendríticas, que reconocen los antígenos tumorales, los fagocitan y los procesan; acto seguido migran a los ganglios linfáticos y son capaces de inducir una respuesta celular eficiente por medio de la presentación de los antígenos procesados en el contexto molecular del MHC II, lo que activa los linfocitos antígeno específicos Th. El inicio de la respuesta inflamatoria induce la expansión clonal de los linfocitos T, así como el reclutamiento de otros efectores celulares, incluidos células NK, células dendríticas, mastocitos y linfocitos B. El mal funcionamiento de esta interacción celular y molecular puede conducir a la ruptura de la homeostasis tisular. La capacidad de las células dendríticas para fagocitar antígenos tumorales activa indirectamente los linfocitos Tc y estimula su actividad citotóxica contra las células transformadas; se considera que éste es uno de los mecanismos clave por el cual el sistema inmunológico vigila y controla el crecimiento tumoral.

La estructura típica de un tumor incluye el centro tumoral, un margen invasivo, componentes linfoides y estromales. Dentro de éstos existen infiltrados heterogéneos de células de la respuesta inmunológica que pueden ser diferentes de individuo a individuo, e incluso variar en los sitios metastásicos de un mismo paciente. Estos infiltrados están constituidos por macrófagos, células dendríticas, células NK, mastocitos, linfocitos B, Th1, Th2, Th17, Treg y Tc. En la tumorigénesis, las células inducen un microambiente inmunorregulador negativo que favorece el desarrollo de poblaciones que regulan a la baja la respuesta proinflamatoria, por ejemplo los linfocitos Treg. Por otra parte, los macrófagos M1 y los neutrófilos N1 que son activados en forma convencional a través del IFN-γ presentan una actividad antitumorogénica y eliminan el tejido afectado; sin embargo, cuando son activados por medio de la IL-4, IL-13 y TGF-β favorecen el establecimiento de un perfil M2 y N2 al producir factores de crecimiento (por ejemplo, el EGF y el FGF-2) y factores angiogénicos (como el VEGF y la MMP-9), que en conjunto promueven la iniciación, progresión y metástasis tumoral. Las condiciones extremas de estrés como la hipoxia, necrosis y heridas son características del microambiente tumoral que favorece el reclutamiento y polarización de las células mieloides inflamatorias hacia un estado promotor.

Participación de las poblaciones Th1/Th2 en tumores

Las células del sistema inmunológico innato activan las células del sistema inmunológico adaptativo mediante la presentación de antígenos en un contexto molecular definido y por la secreción de diversas citocinas. Tanto la respuesta innata como la adaptativa colaboran entre sí para contener y eliminar las

booksmedicos.org

invasiones microbianas y la progresión de células transformadas a células invasivas metastásicas.

Los linfocitos T maduran en el timo, en donde superan procesos de selección positiva y negativa, luego de lo cual se trasladan a los órganos linfoides secundarios. Es en los ganglios donde las células dendríticas presentan antígenos procesados en el contexto molecular del MHC II a los linfocitos antígeno específicos que los reconocen mediante el TCR. Los linfocitos T $CD4^+$ reconocen péptidos en el contexto molecular MHC II y de acuerdo con las citocinas presentes en el medio pueden desarrollan un perfil Th1, Th2, Th17 o Treg. Los linfocitos Th1 favorecen la actividad de los linfocitos Tc, mientras que los linfocitos Th2 favorecen el establecimiento de una respuesta inmunológica humoral (Figura 27-3). Los linfocitos Th1 producen un ambiente inflamatorio tras la liberación de la IL-2 y el IFN-γ, mientras que los linfocitos Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Diferentes estudios han demostrado que en individuos sanos existe un balance entre ambas subpoblaciones linfocitarias Th1/Th2. Sin embargo, en pacientes con distintos tipos de cáncer existe un desequilibrio en estas subpoblaciones; las mediciones séricas muestran niveles incrementados de citocinas tipo Th2 sobre las citocinas tipo Th1. No existe una respuesta clara que explique el balance de linfocitos con fenotipo Th1 o Th2; la teoría más aceptada implica a ciertas citocinas. La IL-12 y el TNF-α, producido por los macrófagos presentadores de antígenos, son fuertes promotores de las respuestas Th1, mientras que, por el contrario, la IL-4 es la citocina encargada de promover la aparición de un fenotipo Th2.

En cáncer, los estudios más profundos respecto a este desequilibrio se encuentran relacionados con las neoplasias cutáneas; los linfomas cutáneos de linfocitos T (micosis fungoide y enfermedad de Sézary) han llevado a generar una atractiva hipótesis sobre el papel de la respuesta Th1/Th2 en su etiopatogenia. Los primeros estudios demostraron la existencia de un patrón de producción de citocinas Th2 en las células transformadas procedentes de la sangre periférica de los pacientes con síndrome de Sézary. Más tarde, un estudio comparativo entre la micosis fungoide y el síndrome de Sézary describió que existen diferencias en cuanto a la expresión de citocinas: todas las muestras de pacientes con micosis fungoide contienen RNA mensajero de IL-2 e IFN-γ sólo en la epidermis, en tanto que en la fase avanzada como variante leucémica, el síndrome de Sézary, se encontró un patrón dominado por la IL-4, IL-5 e IL-10; lo mismo en la epidermis que en la sangre periférica. Además, los pacientes con micosis fungoide mostraron un patrón de citocinas intermedio entre el observado en la sangre periférica de sujetos normales y aquellos pacientes con síndrome de Sézary. Una hipótesis interesante para explicar este cambio en el patrón de citocinas hallado en la micosis fungoide correspondiente a un perfil Th1 con respecto al síndrome de Sézary, con un perfil Th2, puede ser que todas las células transformadas presentan un perfil Th2, de tal forma que al inicio el infiltrado inflamatorio reactivo tipo Th1 que intenta controlar las células transformadas es masivo, por lo que la micosis fungoide permanece indolente durante un largo periodo, hasta que, por último, esta respuesta tipo Th1 es superada por el tipo Th2 de las células transformadas en la sangre periférica y en la piel del síndrome de Sézary.

Linfocitos Th17 en la respuesta inmunológica antitumoral

Existe amplia evidencia que muestra una correlación entre la inflamación y el cáncer; la inflamación genera un microambiente alrededor del tumor que permite la proliferación, migración y supervivencia de múltiples tipos de células transformadas, así como la invasión y la metástasis. Sin embargo, la reacción inflamatoria en el microambiente tumoral constituye un componente muy importante de la respuesta inmunológica asociada con el tumor. Los aspectos benéficos o perjudiciales de la respuesta inflamatoria en el crecimiento tumoral dependen de su naturaleza, así como del tejido en el que se presenten.

Los linfocitos Th17 son un componente importante de la respuesta inflamatoria en tumores, y se ha demostrado su participación en la promoción de una respuesta inflamatoria en diversas enfermedades autoinmunes. Los linfocitos Th17 producen, entre otras citocinas, la IL-17 o CTLA8 –también conocida como IL-17A–, la cual pertenece a una familia conformada por seis miembros (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F). El desarrollo de estos linfocitos es diferente del de los linfocitos Th1, Th2 y Treg; los linfocitos Th17 se caracterizan por la expresión del factor de trascripción RORγt (del inglés *Retinoic Acid Receptor-related Orphan Receptor-γt*) y STAT3; además, la IL-1 y la IL-23 pueden promover y/o estabilizar su diferenciación y expansión.

Una de las principales funciones de las células Th17 es promover la defensa del huésped contra agentes infecciosos, que incluyen bacterias, hongos, virus y protozoarios, y también estar presentes en la piel y la superficie de las mucosas, por ejemplo el intestino y los pulmones.

booksmedicos.org

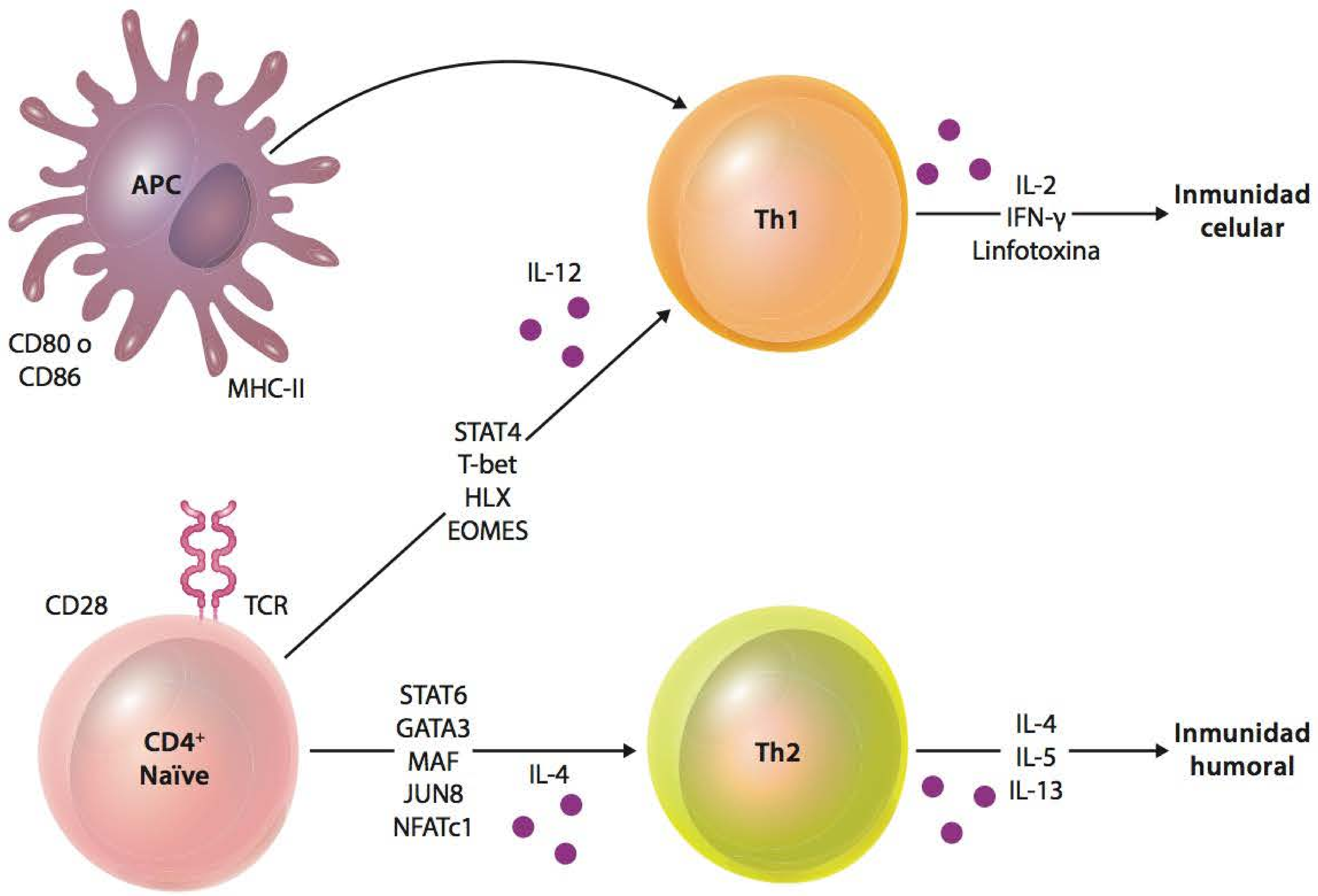


Figura 27-3. Linfocitos T con perfil Th1 y Th2
Moléculas coestimuladoras, factores de trascripción y citocinas que antevienen la polarización.

Los linfocitos Th17 se han estudiado en pacientes con diversos tipos de cáncer, entre éstos el de ovario, mama y próstata. Se demostró que en las pacientes con cáncer de ovario la población de linfocitos Th17 que migra del tejido tumoral a los ganglios linfáticos y la sangre periférica es muy similar a la encontrada en donadores sanos. Sin embargo, en el tejido tumoral se detecta gran cantidad de estas células, lo que sugiere que el microambiente tumoral puede inducir y/o reclutar linfocitos Th17.

Por otro lado, los linfocitos Th17 aislados de los infiltrados de tejido de tumores primarios –incluidos carcinoma de colon, melanoma, carcinoma de ovario, cáncer de páncreas y carcinoma renal– expresan altos niveles de los receptores de quimiocinas CXCR4 y CCR6, así como de la integrina CD49 y el receptor de la lectina tipo C o KLRB1, pero no expresan CD62L o CCR7. Esto sugiere que los linfocitos Th17 no hacen *homing* al tejido linfático, pero que algunas moléculas involucradas en este proceso participan en su migración y/o retención en el tejido tumoral.

Un ejemplo de este fenómeno es la quimiocina CXCL12 y su ligando CXCR4 (y también CCL20 y su ligando CCR6) que se encuentran sobreexpresados en tejido de tumores humanos, por lo que tales moléculas pueden facilitar el tráfico de los linfocitos Th17 a los tumores. Sin embargo, la expresión de estas quimiocinas y sus respectivos ligandos no es exclusiva de los tejidos tumorales, ya que se ha encontrado una elevada expresión de CCR6 y CD161 en células aisladas de donadores sanos y en tejidos con inflamación. Hasta el momento no se ha identificado un receptor o molécula asociada con el *homing* de linfocitos Th17 en el microambiente tumoral.

Por lo regular, los linfocitos T efectores expresan HLA-DR, CD25 y granzima B, aunque los Th17 infiltrados en tumores expresan niveles casi indetectables de estas moléculas, por lo que se cree que no son linfocitos T efectores convencionales y pueden mediar su efecto funcional a través de una vía alterna al uso de la granzima B. Además, expresan bajos niveles de PD1 y Foxp3, por lo que no participan en la regulación negativa de la respuesta inmunológica en el tumor (Figura 27-4). En modelos experimentales murinos de cáncer se ha descrito que los linfocitos Th17 presentan un comportamiento similar al

booksmedicos.org

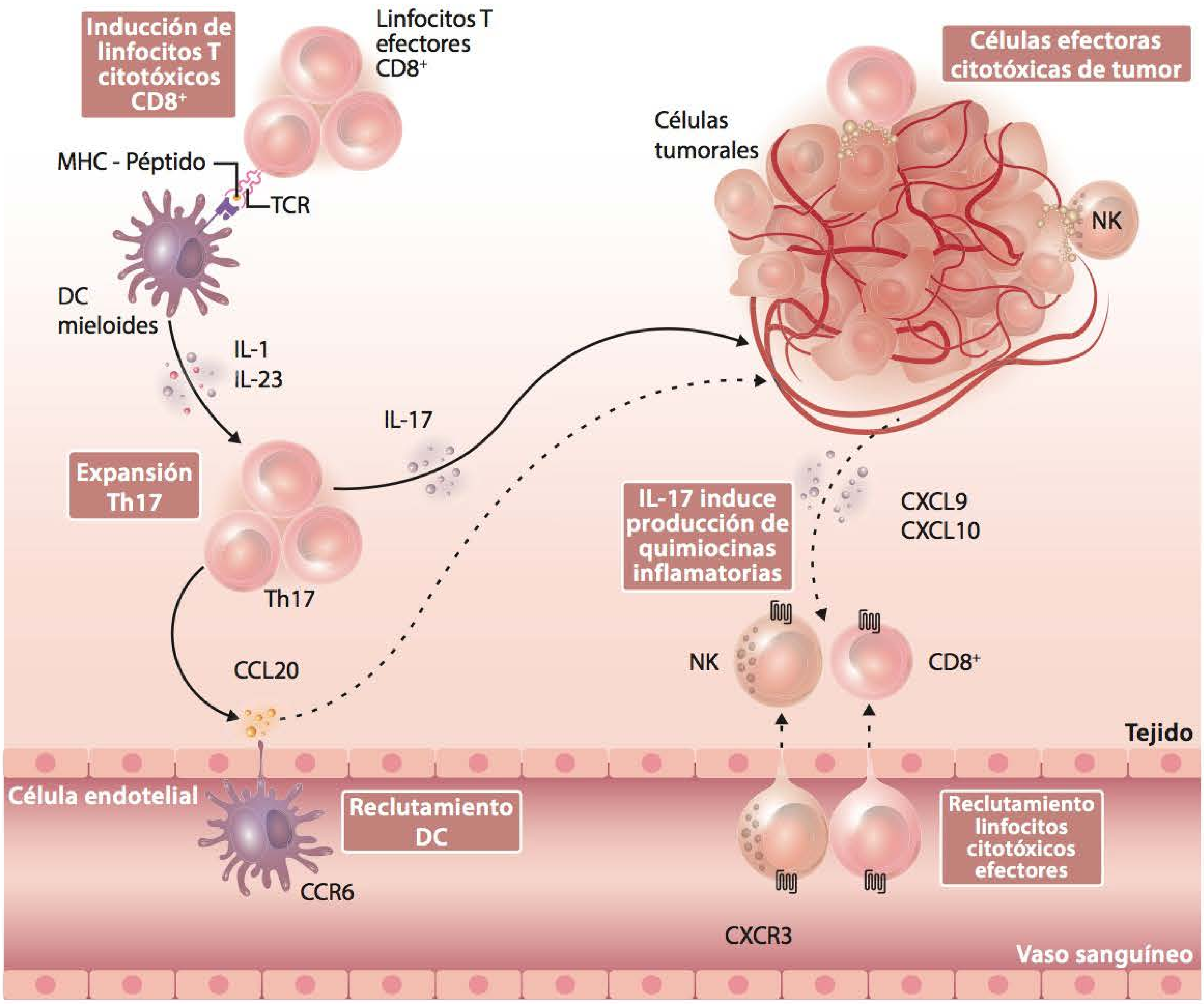


Figura 27-4. Respuesta inmunológica antitumoral de los linfocitos Th17
Los linfocitos Th17 migran a través del microambiente antitumoral y son expandidas por las APC, como las CD mieloides, mediante la estimulación con la IL-1 y la IL-23. Los THh7 promueven el tráfico y retención de los linfocitos T efectores y las células NK en el microambiente tumoral, a través de la inducción de la producción de CXCL9 y CXCL10 por el tumor primario. Además, los linfocitos Th17 inducen la producción de CCL20 por las células tumorales y esto conlleva al reclutamiento de CD a través del receptor CCR6, por lo que los linfocitos Th17 promueven la inmunidad protectora antitumoral mediante la inducción de células efectoras proinflamatorias.

detectado en humanos, lo que sugiere que su participación en la respuesta inmunológica en el tumor es una constante y depende del microambiente inflamatorio tumoral.

Lo anterior está apoyado por los reportes que muestran que los linfocitos Th17 presentes en los aislados y estimulados de tumores *in vitro* o *in vivo* presentan una expresión de IL-2, GM-CSF, TNF-α y IFN-γ, lo mismo que bajos niveles de IL-10, después de ser transferidos a ratones irradiados. Este perfil se asocia con diferentes tumores, incluidos carcinoma de piel, intestino, hígado y ovario.

Las APC, como las células dendríticas, inducen la diferenciación de los linfocitos T hacia distintas subpoblaciones linfocitarias efectoras. Sin embargo, las células dendríticas plasmacitoides asociadas con tumor de pacientes con cáncer de ovario presentan un efecto mínimo en la inducción de linfocitos Th17.

Los macrófagos y las células dendríticas asociadas con tumor estimulan la producción de IL-17 por medio de la expresión de IL-1β en los linfocitos T de memoria, pero no en los linfocitos T *naïve* y, por lo tanto, la presencia de linfocitos Th17 en el tumor. Por otra parte, la participación de la IL-6 y el TGF-β en el desarrollo de los linfocitos Th17 en humanos aún es controversial. No se ha definido del todo si los linfocitos Th17 son inducidos en el microambiente tumoral o si se desarrollan de manera fisiológica en humanos; aunque las concentraciones altas de TGF-β e IL-6 promueven el desarrollo de linfocitos

booksmedicos.org

Treg y Th17, ambos subtipos con funciones reguladoras negativas de la respuesta inmunológica. Sin embargo, comparado con el número de otros subtipos de linfocitos Th, la cantidad de Th17 es muy reducida, y se ha observado que el bloqueo de la IL-6 o el TGF-β no reduce esta población en pacientes con cáncer de ovario.

Linfocitos Treg en tumores

En inmunología, la tolerancia es considerada un factor de suma importancia y se divide en dos categorías: tolerancia central y periférica. La tolerancia central se establece durante los procesos de maduración de los linfocitos en los órganos linfoides primarios e impide la presencia de clonas autorreactivas. La tolerancia periférica se describe como la regulación de la respuesta inmunológica en los linfocitos que se encuentran en los órganos linfoides secundarios y evita procesos autoinmunes. Se cree que los linfocitos Treg son los responsables de la inducción y el mantenimiento de la tolerancia periférica, al regular en forma negativa la respuesta inmunológica, en especial de los linfocitos con perfil tipo Th1.

Se ha demostrado que la regulación negativa mediada por linfocitos Treg es uno de los mecanismos de evasión inmunológica tumoral y representa un obstáculo para el éxito de una inmunoterapia antitumoral. Los tumores previenen activamente la inducción de la respuesta inmunológica específica a través de los TAA mediante la diferenciación, movilización y expansión de linfocitos Treg.

Los linfocitos Treg constituyen menos de 1% de los linfocitos T $CD4^+$ circulantes en individuos sanos. La importancia de los Treg en el desarrollo de tumores se ha evaluado en modelos murinos; la administración *in vivo* de reactivos específicos –como el anticuerpo α-CD25– que expresan los linfocitos Treg $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ reduce el crecimiento tumoral. Estos resultados sugieren que una disminución en el número de linfocitos Treg mejora la inmunidad antitumoral. En este mismo sentido, otros estudios sugieren que la coadministración de linfocitos Treg con linfocitos Tc efectores inhibe la actividad antitumoral de los segundos, lo que indica que los linfocitos Treg inhiben la inmunidad contra TAA específica de linfocitos Tc y Th. Otra prueba realizada es el uso de un anticuerpo agonista específico para GITR (del inglés *Glucocorticoid-induced TNF Receptor*, o glucocorticoide inductor del receptor de TNF), que se expresa en la superficie de los linfocitos Treg $CD4^+CD25^+$ y las APC; los resultados indican que la estimulación de GITR reduce en forma directa la actividad reguladora negativa *in vitro* de los linfocitos Treg.

La participación de los linfocitos Treg se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama, colorrectal, esofágico, gástrico, pancreático, hepatocelular, pulmonar, melanoma, ovárico y en leucemia, así como en linfomas, y en todos éstos se ha demostrado que tienen una actividad reguladora negativa *in vitro* en la respuesta inmunológica TAA específica.

En el cáncer de ovario se demostró que las células dendríticas plasmocitoides aisladas del líquido de ascitis pueden inducir la secreción de IL-10 por parte de los linfocitos Tc efectores con fenotipo $CD8^+CD45RO^+CCR7^+$; el incremento de los niveles de esta citocina disminuye la capacidad funcional de la respuesta inmunológica contra TAA. Algunos factores propios del ambiente tumoral –como el VEGF, la IL-10 y el TGF-β– inhiben la diferenciación y función de las células dendríticas, lo que genera células inmaduras o células parcialmente diferenciadas. Los tumores son capaces de transformar las células dendríticas en células dendríticas mieloides inmaduras que expresan TGF-β y, por lo tanto, promueven la proliferación de los linfocitos Treg (véase Figura 27-5).

En ratones, los linfocitos Treg $CD25^+Foxp3^+$ se producen en el timo, y se ha sugerido que estas células se trasladan hacia los tumores, la médula ósea, los ganglios linfáticos y la sangre periférica por influencia del microambiente tumoral que secreta CCL22, el ligando de CCR4, expresado por los linfocitos Treg. Asimismo, pueden inducirse en el tumor por conversión de los linfocitos T $CD4^+CD25^+$ en presencia de TGF-β o IL-10.

En este mismo sentido, se ha encontrado que los linfocitos Treg inhiben no sólo los linfocitos Th y Tc, ya que pueden afectar otras poblaciones celulares, como las células NK y las APC, a través de mecanismos dependientes de TGF-β e IL-10, lo que induce alteraciones de la respuesta inmunológica innata y adaptativa.

Otros mecanismos empleados por los linfocitos Treg para disminuir la funcionalidad de la respuesta inmunológica contra tumores son la competencia por la IL-2 entre los linfocitos Treg y los T convencionales; lo mismo que la expresión de $CTL4^+$ por los linfocitos Treg que activa la enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que disminuye los niveles de serotonina y aumenta los niveles de las kineneurinas, y modifica así la funcionalidad las células involucradas en la respuesta inmunológica. Otra molécula identificada como elemento supresor es B7-H4, un miembro de la familia B7 de moléculas coestimuladoras de los linfocitos T, y que es capaz de inhibir

booksmedicos.org

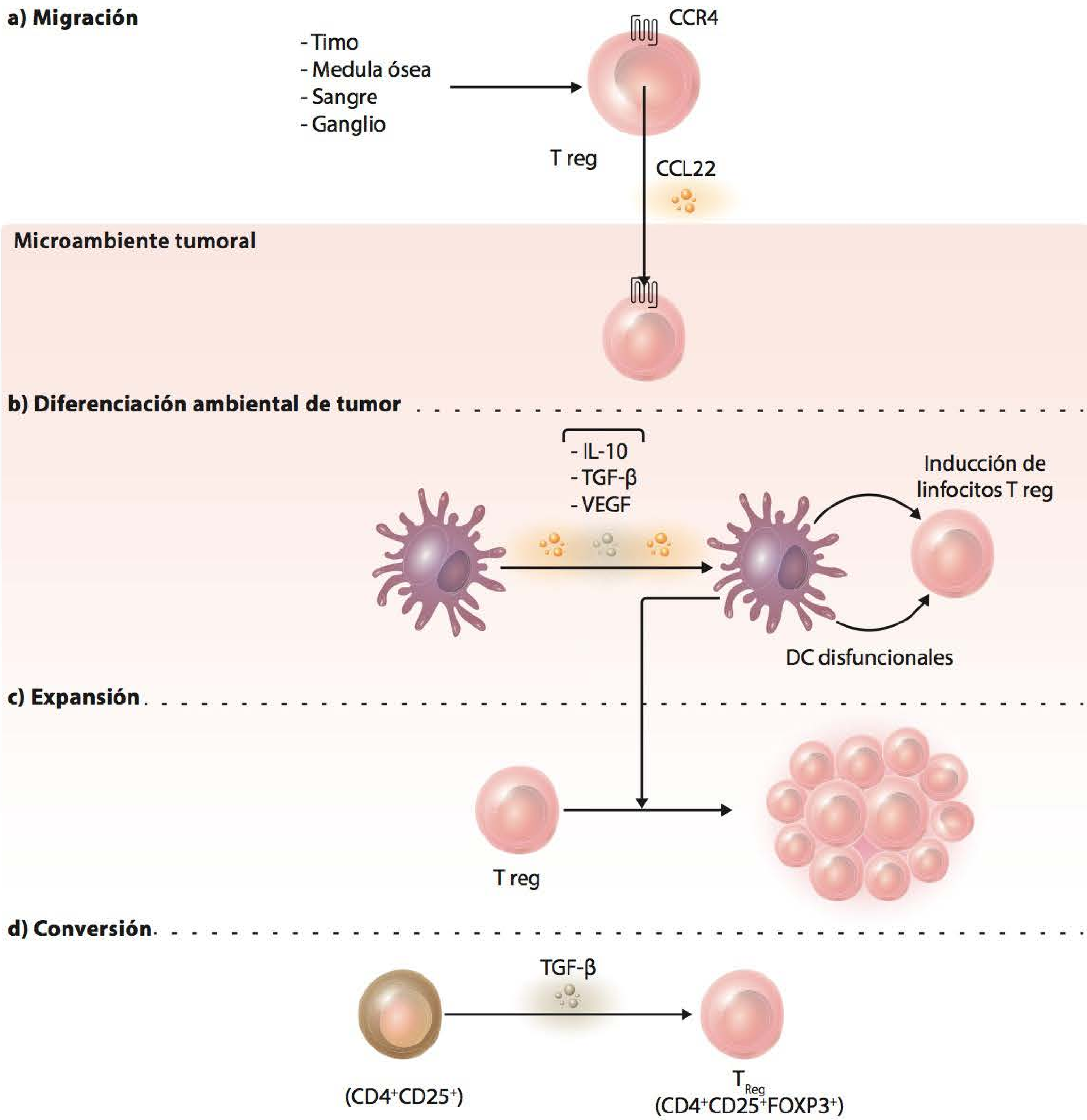


Figura 27-5. Linfocitos T reguladores *(T reg)* en el tumor
Este subtipo de linfocitos T se encuentra en el microambiente tumoral. Hay cuatro fuentes potenciales de linfocitos Treg en el microambiente tumoral, que se describen en seguida. a) Movilización: los linfocitos Treg ($CD4^+$ $CD25^+FOXP3^+$) se movilizan al tumor a partir del timo, ganglios linfáticos, médula ósea y sangre periférica. Las células Treg expresan al receptor de quimioquinas CCR4, así como abundante expresión de CCL22 (el ligando para CCR4) en el microambiente tumoral, lo que estimula la infiltración tumoral por células Treg. b) Diferenciación: el microambiente tumoral contiene moléculas que pueden suprimir la diferenciación y función de las células APC. Estas células disfuncionales pueden a su vez estimular la diferenciación de las células Treg. c) Expansión: las DC pueden estimular la expansión de células Treg, y se prevé que la presencia de DC en el microambiente tumoral y la invasión a los ganglios linfáticos también pueden inducir la expansión de las células Treg. d) Conversión: los linfocitos T pueden ser convertidos a células Treg por el TGF-β; en el microambiente tumoral a menudo se encuentran altos niveles de éste.

la respuesta inmunológica antitumoral mediada por linfocitos T.

Con base en lo anterior, es importante recordar que los linfocitos Treg moderan la tolerancia periférica al regular negativamente a los linfocitos T autorreactivos. Como en la mayoría de los tumores los antígenos son propios, se ha propuesto que la supresión de los linfocitos que reconocen TAA por linfocitos Treg es un mecanismo que explica la respuesta inmunológica antitumoral deficiente.

booksmedicos.org

Inmunoterapia antitumoral mediada por anticuerpos

El concepto de que los anticuerpos pueden ser utilizados como *balas mágicas* para combatir el cáncer fue propuesto por Paul Ehrlich hace más de un siglo. En un inicio se generaron antisueros con cierto grado de especificidad inmunizando ratones con células tumorales humanas; sin embargo, dieron pocos resultados en la terapia antitumoral. Los resultados mejoraron en 1975 con el desarrollo de la tecnología de los hibridomas, que permitió la producción de anticuerpos monoclonales con una especificidad definida. No obstante, estos anticuerpos generan una respuesta inmunológica en los humanos debido a su naturaleza murina, por lo que se redujo su aplicación en la clínica. Debido al avance de la tecnología del DNA recombinante se han desarrollo diversas generaciones de anticuerpos que han reducido en forma sustancial la inmunogenicidad en humanos; de esta manera se desarrollaron anticuerpos quiméricos, en los que las regiones constantes del anticuerpo son de naturaleza humana y la región variable de naturaleza murina. También se produjeron anticuerpos humanizados, en los que la secuencia de los aminoácidos del anticuerpo murino ha sido modificada para incrementar la similitud con los anticuerpos humanos, y hoy en día se cuenta con anticuerpos recombinantes totalmente humanos, los cuales, en teoría, reducen en forma significativa la inmunogenicidad en la especie.

Antígenos asociados con tumores como blanco de los anticuerpos

El éxito de la terapia antitumoral mediada por anticuerpos es posible por la presencia de antígenos tumorales, los cuales idealmente deben estar expresados en gran cantidad, ser accesibles y expresarse de modo homogéneo en el tumor. A continuación se menciona la clasificación de los TAA utilizados en la terapia tumoral.

a) Antígenos de diferenciación hematopoyética, entre otros CD20, CD30, CD33 y CD52.
b) Glicoproteínas expresados por tumores sólidos, como EpCAM, CEA, pg33, mucinas, TAG-72, CAIX, PSMA y la proteína de unión a folato.
c) Glicolípidos o gangliósidos, por ejemplo GD2, GD3 y GM2.
d) Carbohidratos, como el Le^y.
e) Moléculas angiogénicas, entre éstos VEGF, VEGFR, integrina αVβ3 e integrina α5Vβ1.
f) Moléculas de señalización y diferenciación, por ejemplo EGFR, ERBB2, ERBB3, MET, EGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2 y RANKL.
g) Antígenos de matriz extracelular y estromal, como el FAP y la tenascina.

Mecanismo de muerte celular mediada por los anticuerpos

De todas las clases de anticuerpos, la IgG es el isotipo que se emplea con más frecuencia en la inmunoterapia contra el cáncer. En seguida se expone una división de los mecanismos por medio de los cuales los anticuerpos inducen la muerte de la célula tumoral.

a) Inducción de muerte directa de la célula tumoral: estos mecanismos pueden estar mediados por la actividad agonista del receptor de muerte por parte del anticuerpo, por lo que se induce la apoptosis de la célula transformada. También puede ser mediada por una actividad antagonista cuando un anticuerpo se une a su receptor e impide su dimerización y activación, así como la señalización intracelular, con lo que bloquea la proliferación celular. Otro mecanismo involucra la neutralización de diferentes enzimas que bloquean vías de señalización importantes para la supervivencia de la célula transformada. Dentro de este grupo podemos clasificar los anticuerpos que forman proteínas de fusión y sirven de acarreadores de otras moléculas, como fármacos, toxinas, mRNA o radioisótopos para inducir la muerte de la célula transformada.
b) Mecanismos inmunológicos que inducen la muerte de la célula tumoral: estos mecanismos se refieren a la actividad biológica de los anticuerpos, por ejemplo la fagocitosis, la activación del complemento y la ADCC. Además, se han desarrollado linfocitos T genéticamente modificados que expresan el fragmento variable en una sola cadena de algún anticuerpo, y son capaces de inducir la muerte celular. Otro de los mecanismos de esta clasificación es el bloqueo de los receptores de inhibición como el CTLA-4.

booksmedicos.org

c) Destrucción del estroma y de la vasculatura tumoral. En este grupo se encuentra el empleo de anticuerpos que antagonizan a los receptores del endotelio vascular o que atrapan los ligandos, el empleo de anticuerpos que inhiben a las células estromales, y también los que liberan toxinas para destruir al tejido vascular o estromal del tumor.

Inmunoterapia con anticuerpos en la clínica

Aunque los estudios preclínicos son muy alentadores, el uso de anticuerpos en la terapia antitumoral requiere mayor cantidad de estudios clínicos. Desde 1997, cuando se aprobó el rituximab (α-CD20) –un anticuerpo IgG1 quimérico de humano y ratón como el primer anticuerpo para uso en humanos–, la FDA ha aprobado 13 anticuerpos para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias hematológicas: trastuzumab (IgG1 humanizado), bevacizumab (IgG1 humanizado), cetuximab (IgG1 quimérico), panitumumab (IgG2 humanizado), ipilimumab (IgG1), alemtuzumab (IgG1 humanizado), ofatumumab (IgG1 humano), gemtuzumab (IgG4 humanizado), brentuximab vedotin (IgG1 quimérico), ibritumomab-Y (IgG1 murino), tositumomab-I (IgG1 murino) y nivolumab (IgG4 humano). Algunas características de estos anticuerpos se resumen en la Tabla 27-2.

El uso de los anticuerpos como terapia antitumoral es uno de los grandes avances en la inmunología del cáncer y el futuro de este tratamiento en los pacientes dependerá de una mejor comprensión de los resultados en los ensayos clínicos. Hoy en día se sabe que existen múltiples mecanismos que limitan la eficiencia de los anticuerpos en la clínica; entre estos mecanismos se encuentran la heterogeneidad de los antígenos en el tumor, las propiedades farmacocinéticas del anticuerpo que impactan su penetrancia

Tabla 27-2. Anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA para su uso en terapia antitumoral

Anticuerpo	Antígeno	Indicación terapéutica
Trastuzumab IgG1 humanizado	ERBB2	Cáncer de mama, gástrico, gastroesofágico
Bevacizumab IgG1 humanizado	VEGF	Cáncer de colon, mama, pulmón, riñón
Cetuximab IgG1 quimérico	EGFR	Cáncer de colon, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
Panitumumab IgG2 humanizado	EGFR	Carcinoma colorrectal
Ipilimumab IgG1	CTLA-4	Melanoma metastásico
Rituximab IgG1 quimérico	CD20	Linfoma no Hodgkin Leucemia linfocítica crónica
Alemtuzumab IgG1 humanizado	CD52	Leucemia linfocítica crónica
Ofatumumab IgG1 humano	CD20	Leucemia linfocítica crónica
Gemtuzumab IgG4 humanizado	CD33	Leucemia mieloide
Brentuximab vedotin IgG1 quimérico	CD30	Linfoma de Hodgkin Linfoma anaplásico
Ibritumomab-Y^{90} IgG1 murino	CD20	Linfoma no Hodgkin
Tositumomab-I^{131} IgG2 murino	CD20	Linfoma no Hodgkin
Nivolumab IgG4 humano	PD-1	Melanoma metastásico Cáncer de pulmón de células no pequeñas Carcinoma de células renales

booksmedicos.org

en el tumor, el microambiente intratumoral como la vascularidad y la presión intersticial, la dosis del anticuerpo, su concentración en el tumor, la saturación de los receptores, la promiscuidad de las vías de señalización que pueden alterar la respuesta y la generación de resistencia, así como la evasión de la respuesta inmunológica a través de la unión no efectiva a receptores FcγR y la regulación inmunológica negativa.

De acuerdo con este panorama aún es necesario el desarrollo de estrategias innovadoras para obtener un mejor beneficio clínico en los pacientes con cáncer. Algunas propuestas se enfocan en el desarrollo de anticuerpos contra nuevos blancos terapéuticos y en el empleo de *inmunocitocinas*, que son proteínas de fusión entre anticuerpos y citocinas con la doble finalidad de eliminar las células transformadas por los mecanismos descritos para el anticuerpo y, al mismo tiempo, potenciar una respuesta inmunológica inflamatoria antitumoral. Otra de las estrategias recientes se fundamenta en el concepto de la alergooncología, según el cual se documenta un papel importante de la alergia mediada por IgE en la eliminación del tumor; bajo este principio se ha descrito el desarrollo de IgE recombinantes que prometen un potencial antitumoral más efectivo que los anticuerpos IgG.

Inmunoterapia antitumoral mediada por células

En los pacientes con cáncer es necesario caracterizar el fenotipo inmunológico para establecer un tratamiento adecuado. Hoy en día se utilizan anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas tipo Th2 con la finalidad de disminuir su función inmunorreguladora negativa, que actúa sobre el sistema inmunológico adaptativo de los pacientes y resulta perjudicial. Esto se debe al desequilibrio existente en el perfil de citocinas tipo Th1/Th2, en el cual las células tumorales enriquecen la concentración de IL-10 que favorece la inactivación de las células dendríticas del sistema inmunológico innato.

Otra opción terapéutica desarrollada en los últimos años es el uso de ODN (del inglés *Oligodeoxynucleotides CpG*), que son moléculas que mimetizan al DNA bacteriano no metilado y son reconocidas por el TLR-9 en las pDC; este reconocimiento induce la liberación de grandes cantidades de IFN-α y -β. Estas citocinas son inhibidoras de la síntesis de citocinas tipo Th2, inducen la síntesis de citocinas Th1 y activan los precursores de los linfocitos T citotóxicos antitumorales. Se ha observado que el IFN-β aumenta la función de las células dendríticas intratumorales y favorece el reclutamiento de los linfocitos T, que son necesarios para una eficiente respuesta terapéutica. Aunado a esto, en los modelos preclínicos se ha demostrado que la administración intratumoral de IFN-β, así como la administración de *Light*, un miembro de la superfamilia del TNF, sumada a la radiación local, puede alterar de manera favorable el microambiente tumoral, lo cual mejora la migración y el flujo de los linfocitos T en el tumor.

Transferencia adoptiva de linfocitos T

Los avances en la inmunología han permitido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer mediante la administración de células. La terapia de transferencia adoptiva de linfocitos T se realiza después del tratamiento exhaustivo para el linfoma o la leucemia, que puede incluir quimioterapia, inmunoterapia y/o medicamentos dirigidos, seguido de un trasplante de células madre hematopoyéticas para ayudar a controlar la enfermedad residual. Los linfocitos T del propio paciente se recolectan antes del tratamiento, se expanden *ex vivo* y se transfieren de nuevo al paciente para la repoblación clonal, y pueden ser dirigidos en específico a las células transformadas alterando su TCR. Esta modificación permite eliminar de manera eficaz las células transformadas con un riesgo mínimo de causar efectos secundarios. En el caso de las neoplasias de linfocitos B, estos receptores de antígenos quiméricos (CAR) por lo general reconocen el CD19, una proteína específica de linfocitos B normales que también expresan los linfocitos B malignos, provenientes de leucemias linfocíticas crónicas de bajo grado, linfomas no Hodgkin y leucemias agudas de linfocitos B (LLA-B). Los ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con linfocitos T modificados genéticamente en pacientes que sufrieron recaídas por LLA-B mejora la calidad de vida del paciente. Esto sugiere que la transferencia celular presenta un potencial terapéutico en las terapias biológicas de cáncer.

La actividad antitumoral de los linfocitos Tc murinos ha sido la más estudiada en el campo de la inmunología tumoral; estas células producen IFN-γ, GM-CSF y TNF-α, y son capaces de producir la lisis de manera específica en las células transformadas por medio de la presentación de TAA en el contexto molecular del MHC I. Se ha observado que la

booksmedicos.org

inoculación de gran número de linfocitos Tc tumor-especifico expandidos *in vitro* con IL-2 puede inducir la regresión del tamaño tumoral en modelos murinos y en humanos.

El uso de linfocitos Th como terapia antitumoral aún se encuentra en estudios de fase clínica debido a la gran diversidad del *loci* de las moléculas MHC II que se presenta entre los individuos. El uso de la terapia se enfoca en un inicio a incrementar la actividad de los linfocitos Th para promover la respuesta de los linfocitos Tc en el microambiente tumoral. Sin embargo, el mecanismo regulador negativo de la respuesta inmunológica –inducido por los linfocitos Treg que inhiben las APC y otros mecanismos de respuesta inmunológica asociada con el tumor– limita de forma dramática la eficacia de este tratamiento en la respuesta antitumoral. Estudios previos demostraron que tanto los linfocitos Th1 como los Th2 presentan actividad antitumoral, y los linfocitos Th1 son más eficientes para la eliminación de células transformadas por su capacidad de secreción de IFN-γ.

Linfocitos Treg como blanco terapéutico

Estudios recientes promueven la aplicación de la inmunoterapia tumoral que busca impedir la función de las moléculas reguladoras negativas y de los linfocitos Treg; un ejemplo de estas terapias, realizado en modelos murinos, es el bloqueo *in vivo* de CTLA-4 que induce una mejora en la respuesta inmunológica y la regresión tumoral. El tratamiento en humanos con un anticuerpo específico contra CTLA-4 no produce una disminución de la expresión de $Foxp3^+$ de linfocitos Treg periféricos, ni de linfocitos T $CTLA\text{-}4^+$ en los tumores; no obstante, la administración *in vivo* del anticuerpo específico en humanos induce la ruptura de la tolerancia tumoral, lo que demuestra su posible eficacia como estrategia terapéutica. Asimismo, se ha observado que la administración de un anticuerpo específico α-CD25 disminuye el número de linfocitos Treg, lo que mejora la respuesta inmunológica antitumoral y provoca la regresión del tumor en modelos murinos.

El uso de proteínas de fusión como terapia antitumoral está siendo probado en Estados Unidos para el tratamiento de la leucemia cutánea de linfocitos T $CD25^+$ y de linfoma.

Denileukin diftitox (Ontak®) es una proteína de fusión ligando-toxina que consiste en IL-2 fusionado a los dominios enzimáticamente activos y de translocación de la toxina de la difteria. Esta proteína de fusión se internaliza por endocitosis en los linfocitos T $CD25^+$. La ADP-ribosiltransferasa de la toxina diftérica se escinde en el endosoma y se trasloca hacia el citosol, donde inhibe la síntesis proteínica y promueve la apoptosis. En un estudio, se administró *delileukin diftitox* a pacientes con cáncer de pulmón, ovario y de mama que presentaban niveles elevados de linfocitos Treg y se demostró que con una sola dosis se reduce la prevalencia y el número total de linfocitos Treg periféricos. Además, se incrementa la actividad efectora antitumoral de los linfocitos T; este efecto prevaleció cerca de un mes. También se ha reportado que diferentes dosis de *denileukin diftitox* tienen efectos variables en la expresión del mRNA de Foxp3 en linfocitos Th provenientes de pacientes con melanoma metastásico, mas no se reportó alguna otra mejora clínica significativa.

Por otra parte, los tratamientos conservadores como la quimioterapia tienen efectos positivos; se sabe que las dosis reducidas de ciclofosfamida reducen el número de linfocitos Treg y, en consecuencia, su capacidad reguladora negativa. Otros inmunosupresores (como ciclosporina y tacrolimus, inhibidores de calcineurina) pueden tener efectos similares. La ciclosporina y el tacrolimus inhiben la activación de linfocitos T al inhibir la producción de IL-2; se utilizan con frecuencia para prevenir el rechazo de órganos trasplantados debido al papel de esta citocina en el desarrollo y función de los linfocitos Treg.

Otros enfoques terapéuticos pueden dirigirse a la inhibición de la migración, diferenciación y función de los linfocitos Treg. La manipulación de moléculas clave –por ejemplo la CCL22, que participa en la movilización de los Treg hacia los tumores– puede afectar de modo significativo esta función y, por consiguiente, su actividad reguladora negativa. Por otra parte, si se modifica la expresión, función y señalización de Foxp3 se espera alterar los mecanismos de diferenciación y de funcionalidad. Otras opciones son la IL-2, GITR y B7-H4, que también están involucrados en la diferenciación y función de los linfocitos Treg.

Inmunoterapia y linfocitos Treg

La eficiencia clínica de los métodos actuales de la inmunoterapia antitumoral aún no es del todo satisfactoria. La razón principal radica en los mecanismos de regulación negativa que predominan en los pacientes con cáncer en etapas avanzadas. Además, algunos protocolos de inmunoterapia y vacunación promueven la función de los linfocitos Treg y el

booksmedicos.org

tráfico tumoral en lugar de incrementar la función antitumoral de los linfocitos Th. Un buen ejemplo es el uso de la IL-2 y el tratamiento con APC.

La IL-2 se ha utilizado ampliamente en pacientes con HIV y algunos tipos de cáncer, entre éstos el melanoma metastásico, el carcinoma de células renales y el sarcoma de Ewing's. De forma similar a lo que sucede en los pacientes con HIV, en los pacientes con cáncer la administración y el uso prolongado de esta citocina se asocia con una disminución en la proliferación y activación de los linfocitos T *in vivo*, lo mismo que con el aumento del número de linfocitos Treg periféricos. Además, la IL-2 estimula la expresión de CXCR4 y de su receptor en los linfocitos Treg, lo que promueve su migración al microambiente tumoral. Ante este panorama, el uso de la IL-2 como inmunoterapia en estos pacientes debe ser reevaluado y se debe considerar el uso de otras citocinas como alternativa terapéutica. Las citocinas IL-7, IL-15 e IL-21 comparten una cadena gama común del receptor de citocinas y ciertas propiedades de la IL-2; algunos estudios *in vitro* demuestran que la adición de IL-7 con IL-15 elimina la actividad inmunorreguladora negativa de las células Treg.

Resumen

El cáncer es un problema de salud pública que se caracteriza por el crecimiento descontrolado de una célula transformada. Los avances recientes en la comprensión de los mecanismos que gobiernan la interacción de la respuesta inmunológica con los tumores han permitido ampliar el significado del término *inmunovigilancia* para proponer el de *inmunoedición*. Éste comprende tres fases: una fase de eliminación, en la que el sistema inmune reconoce y destruye las células tumorales; una fase de equilibrio, en la cual la eliminación de las células tumorales no es completa en función de las mutaciones que ayudan a sobrevivir a la célula tumoral y de la presión selectiva que ejerce la respuesta inmune (edición). La última fase se denomina escape, en la que se acumularon mutaciones suficientes para evadir las células de las respuesta inmune y el tumor crece a niveles detectables.

En el proceso de inmunoedición la respuesta inmunológica innata y la adquirida colaboran para eliminar las células transformadas, lo que explica la razón de que exista un incremento en la formación de tumores en individuos inmunocomprometidos, y por qué en ciertas ocasiones se observa la regresión tumoral de forma espontánea en individuos inmunocompetentes.

En este capítulo se analizan los componentes de la respuesta inmune innata y los elementos que hacen posible el reconocimiento específico de las células tumorales por la respuesta inmune adaptativa que culmina en la eliminación de la célula tumoral. Por último, se abordan alternativas inmunoterapéuticas en las que se emplean exprofeso componentes solubles y celulares de la respuesta inmune para eliminar el tumor.

Lecturas sugeridas

Galon J, Angell HK, Bedognetti D, Marincola FM. The continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures. *Immunity*. 2013;39(1):11-26.

Lafont V, Sanchez F, Laprevotte E, Michaud HA, Gros L, Eliaou JF, *et al.* Plasticity of γδ T cells: impact on the anti-tumor response. *Front Immunol*. 2014;5:622.

Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(4):278-87.

Spear P, Wu MR, Sentman ML, Sentman CL. NKG2D ligands as therapeutic targets. *Cancer Immun*. 2013;13:8.

Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:235-71.

booksmedicos.org

Capítulo 28

Respuesta inmunológica en trasplantes

José Onofre López Vite • Carlos Navarro del Valle

Historia de los trasplantes

Contenido del capítulo

Historia de los trasplantes
Definiciones y tipos de trasplantes
Indicaciones de trasplante
Estudios inmunológicos en la investigación del donador-receptor
Mecanismos de respuesta inmunológica
Rechazo
Terapia farmacológica de inmunosupresión
Terapias de inducción
Futuro de los trasplantes
Lecturas sugeridas

En la actualidad la medicina de trasplante es aceptada y realizada prácticamente en todos los países del continente americano; las técnicas quirúrgicas, el protocolo de selección de donador-receptor, el tratamiento farmacológico inmunosupresor y el manejo de las complicaciones agudas y crónicas han permitido que se realicen con seguridad trasplantes de órganos sólidos con mejores resultados y mejor sobrevida del paciente y del injerto. Sin embargo, esto no siempre fue así.

El anhelo de trasplantar un órgano o tejido de un ser humano a otro, o de un animal a un ser humano, ha acompañado a la humanidad en diferentes momentos de su historia. Hay registros mitológicos, religiosos y arqueológicos sobre el tema que datan de 2 500 a 3 000 años a.C. Existe evidencia de la transferencia de hueso, dientes y piel en la Edad de Bronce, mientras que en la *Leyenda dorada*, una compilación de relatos del siglo XIII, se relata que al diácono romano Justiniano, quien perdió la pierna por gangrena, le fue trasplantada la pierna de un hombre etíope muerto. Este episodio es llamado "el milagro de la pierna negra" por la diferencia de razas del donador y el receptor. En la religión cristiana se relata que Jesús restauró la oreja de un siervo luego de que Simón Pedro se la cortara con una espada; san Pedro reimplantó los senos de santa Ágata, quien fue herida en tortura, y san Marcos reimplantó la mano que le había sido amputada a un soldado en batalla.

A principios del siglo XX el trasplante de órganos y tejidos de una persona sana a una enferma dejó de ser un sueño para convertirse en una realidad gracias a los avances en el estudio de la anatomía, la fisiología, la inmunología y muchas otras ramas de la medicina. El trasplante de órganos se considera desde el punto de vista científico y humanístico como el milagro del siglo pasado. La historia moderna de la cirugía de trasplante inicia con los trabajos de Alexis Carrel (1873-1944), cirujano francés considerado el padre de los trasplantes y de la cirugía vascular, y premio Nobel en 1912. Carrel comenzó a experimentar técnicas para suturar vasos sanguíneos, basado en los principios físicos y mecánicos que le instruyeron sastres franceses. Dichas técnicas para realizar anastomosis vasculares son las mismas que hoy en día se utilizan para anastomosar los vasos sanguíneos de los órganos trasplantados. Los trabajos de Carrel son la piedra angular de la evolución de las técnicas quirúrgicas del trasplante de órganos sólidos.

Las primeras técnicas de trasplantes se ensayaron a partir de experimentación con animales (caninos y en algunos casos primates), así como con tejidos provenientes de animales (p. ej., válvulas cardiacas de porcinos). Carrel

booksmedicos.org

llevó a cabo cirugías experimentales con perros; inicialmente realizó trasplantes heterotópicos al implantar el órgano en el cuello del perro receptor con éxito. Hay reportes previos de trasplantes experimentales de riñón realizados en perros por Emerich Ullmann en Viena en 1902, lo mismo que de la experimentación en xenotrasplantes que hizo Mathieu Jaboulay en Lyon, Francia, en 1906. Jaboulay implantó en los vasos braquiales de dos pacientes humanos con falla renal, los vasos renales de una oveja y de un cerdo. Éstos son los primeros trasplantes reportados en humanos, aunque fueron catalogados como un fracaso.

El primer trasplante renal de un humano a otro fue reportado por el doctor Yu Yu Voronov en Ucrania, en 1933. El paciente murió dos días después de la implantación del órgano. Sin embargo, durante el estudio *postmortem* las anastomosis continuaban permeables.

En 1954 se efectuó el primer trasplante renal con resultados exitosos entre los gemelos monocigóticos Ronald y Richard Herrick. La cirugía fue realizada por los doctores John Merrill y Joseph Murray (premio Nobel en 1991) en el Hospital Peter Bent Brigham, en Boston. El receptor vivió ocho años con el injerto funcional; la causa del fallecimiento fue enfermedad cardiovascular y no hubo evidencia de rechazo en el estudio *postmortem*. El éxito del trasplante fue resultado de la homogeneidad genética entre gemelos; sin embargo, aún había una barrera para realizar trasplantes entre personas no relacionadas.

En 1956 el descubrimiento de las moléculas HLA (antígeno leucocitario humano) por el doctor Jean Dausset marcó un parteaguas en la medicina de trasplantes, pues se identificaron las moléculas que brindan la identidad inmunológica y son capaces de activar la respuesta inmunológica con la presencia secundaria de episodios de rechazo de los órganos trasplantados; así dio inicio el desarrollo de las terapias farmacológicas inmunosupresoras. En México el primer trasplante renal fue llevado a cabo en 1963 por los doctores Federico Ortiz Quezada, Manuel Quijano y Gilberto Flores en el Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.

En cuanto al trasplante hepático, se tiene registro de las investigaciones y los procedimientos experimentales realizado por Thomas Starzl a partir de 1955, inicialmente efectuados en animales con resultados poco satisfactorios. Sin embargo, cuando se imitó el tratamiento inmunosupresor de los receptores de riñón a base de prednisona y azatioprina se obtuvieron mejores resultados. En marzo de 1963 se realizó el primer trasplante hepático en un niño con atresia de vías biliares; desafortunadamente se presentó hemorragia incontrolable en el transoperatorio y el paciente falleció. Se intentaron otros trasplantes en pacientes adultos en Denver, Boston y París el mismo año, pero debido a los malos resultados se detuvo la investigación durante tres años. En 1967 se reinició el programa de trasplante hepático en Estados Unidos, cuyo resultado fue el primer paciente trasplantado de hígado con sobrevida de un año. Entre 1963 y 1979 se realizaron 170 trasplantes de hígado con una pobre tasa de sobrevida que apenas alcanzó un año entre 18 y 30% de los pacientes; esta situación se modificó con la llegada de la ciclosporina en 1978. El doctor Starzl también realizó investigaciones en xenotrasplante al trasplantar hígados de chimpancé a humanos sin éxito alguno entre 1969 y 1973. El primer trasplante hepático realizado en México lo practicaron los doctores Héctor Diliz y Héctor Orozco en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, el 26 de marzo de 1985.

En el área del trasplante cardiaco, el antecedente es el esfuerzo del equipo liderado por James D. Hardy en Mississippi, el cual realizó un xenotrasplante de corazón de un chimpancé a un humano, quien falleció una hora después de haberse desconectado de la bomba de circulación extracorpórea, ya que el corazón no toleró el retorno venoso del receptor.

En 1967, en Sudáfrica, el doctor Christiaan Barnard y su equipo llevaron a cabo el primer trasplante cardiaco con éxito. La donadora fue una mujer que sufrió traumatismo craneoencefálico grave secundario a atropellamiento; el corazón se le trasplantó a Louis Washkansky, un hombre de 53 años, diabético, fumador y con insuficiencia cardiaca. La cirugía fue satisfactoria y pasó a la historia como el primer trasplante cardiaco. Sin embargo, en el día 12 del posoperatorio el paciente presentó deterioro cardiorrespiratorio con infiltrados pulmonares; el cuadro se determinó como rechazo, por lo que se intensificó la terapia inmunosupresora. A pesar de estos esfuerzos el cuadro evolucionó y el paciente falleció al día 18 del posoperatorio a causa de una neumonía por *Pseudomona*.

En 1977 Jean Borel describió las propiedades inmunosupresoras de la ciclosporina, un péptido natural producido por el hongo *Cylindrocarpon lucidum* y *Trichderma poliysporum*, aprobado por la FDA para su uso terapéutico en 1983. Este descubrimiento y su aplicación clínica cambiaron de manera radical los resultados, la evolución y la sobrevida de los injertos y, sobre todo, de los pacientes.

Más tarde, el advenimiento del tacrolimus en la década de 1990 mejoró de forma significativa la tasa de rechazo en aquellos pacientes con rechazo refractario al tratamiento con ciclosporina, y se inició la era de los inhibidores de calcineurina, con resultados positivos a largo plazo en la sobrevida de los injertos.

En la actualidad, los avances tanto en el área quirúrgica como en el área inmunológica han permitido

booksmedicos.org

que se realicen con éxito trasplantes de órganos sólidos (riñón, corazón, hígado, pulmón y páncreas), lo mismo que trasplantes multiorgánicos –como corazón-pulmón y riñón-páncreas.

No obstante, a pesar de los avances científicos, la oferta de órganos para trasplante se ve rebasada de modo significativo por la enorme lista de espera de pacientes con enfermedades terminales que necesitan el trasplante de un órgano para seguir con vida. Por tal motivo, se considera que una tarea para los próximos años es tener una mayor disposición de órganos para trasplantar, los cuales idealmente deben proceder de donadores cadavéricos.

Definiciones y tipos de trasplantes

Un trasplante se define como la transferencia de un órgano o tejido de un individuo –al cual se le llama *donador*–, a otro –al cual se denomina *receptor*– con la finalidad de restaurar las funciones que el órgano o tejido ha dejado de realizar.

Hay diferentes tipos de trasplantes según su origen, el número de órganos involucrados, la diferencia genética entre donador y receptor, y la localización anatómica donde se coloca el órgano en el receptor.

La clasificación de los trasplantes en relación con la diferencia genética entre el donador y el receptor es la siguiente:

a) Autotrasplante o autoinjerto: es aquel en el que el mismo individuo es el donador y receptor. Algunos ejemplos son los injertos libres o pediculados de piel o el autotrasplante de tejido esplénico.
b) Alotrasplante o aloinjerto (homoinjerto): es el que se realiza entre donador y receptor de la misma especie, pero genéticamente diferentes. Entre los ejemplos están los trasplantes entre hermanos, de padres a hijos o entre personas que no tienen vínculo consanguíneo; es el tipo de trasplante que se realiza con más frecuencia.
c) Isotrasplante (isoinjerto): es aquél en los que el donador y receptor son genéticamente iguales –es decir, son gemelos univitelínicos–, por lo tanto no existe fenómeno de rechazo.
d) Xenotrasplante (heterotrasplante): en este tipo el donador y el receptor pertenecen a especies diferentes. Es el caso de las válvulas cardiacas de porcino o los trasplantes experimentales de hígado de chimpancés a humanos.

Hay dos tipos de trasplante de acuerdo con la localización anatómica en la que se sitúa el órgano en el receptor:

a) Trasplante ortotópico: el órgano se coloca topográficamente en el mismo sitio anatómico al que corresponde en el receptor, por lo que se retira el órgano enfermo del receptor para tener el *espacio* donde reimplantar el órgano del donador. Tal es el caso del trasplante hepático.
b) Trasplante heterotópico: el órgano del donador se reimplanta en un sitio anatómico diferente al cual corresponde. Así ocurre en la mayoría de los trasplantes renales, pues el injerto se reimplanta en la fosa iliaca contralateral del receptor.

Según el estado fisiológico del donador existen dos variedades de trasplantes:

a) Trasplante de donador vivo: un individuo con fines de altruismo, y luego de un extenso protocolo de estudio en el que se determina el óptimo estado de salud, decide someterse a cirugía de donación, y ceder un órgano para que sea trasplantado a un individuo enfermo.
b) Trasplante de donador cadavérico: el potencial donador se encuentra en estado de muerte encefálica, corroborado por ausencia de reflejos, estudios de imagen que determinan la ausencia de flujo cerebral y ausencia de actividad cerebral, determinada por electroencefalograma.

Indicaciones de trasplante

Como sociedad, la especie humana ha ido evolucionando de manera significativa en los últimos siglos; los avances científicos y tecnológicos han impactado las prácticas médicas, lo que ha dado lugar a nuevos retos que no se habían presentado antes en la historia. En el siglo XX las investigaciones, los estudios clínicos y el desarrollo de fármacos contra las enfermedades infectocontagiosas fueron prioritarios, dado que la gente moría a causa de padecimientos infecciosos como viruela, tuberculosis, cólera, neumonía y sepsis, entre otros. Estas enfermedades hoy en día se encuentran controladas en la mayor parte del mundo, ya sea por el desarrollo de vacunas y mejores antibióticos, o por la implementación de nuevas políticas en el área de la salud pública.

Uno de los efectos que ha traído consigo el avance de la medicina es una esperanza de vida más alta; sin embargo, el reto es dar tratamiento a las

booksmedicos.org

enfermedades crónico-degenerativas que afectan a las personas por el hecho de vivir por un periodo más prolongado bajo factores de riesgo para desarrollar estas afecciones. Así, en la década de 1930, la esperanza de vida en México era de 34 años; en la década de 1970 se ubicó en 61 años, y se observa un aumento exponencial que se ha mantenido de forma constante y continua. Para 2014 se reportó una esperanza de vida de 77.5 años para las mujeres y de 72.1 años en el caso de los hombres. Por su parte, las enfermedades crónico-degenerativas que acompañan una mayor esperanza de vida tienen un costo que la sociedad ha ido aceptando y adoptando poco a poco. Como su definición lo indica, son enfermedades que, una vez diagnosticadas, se deben controlar durante un periodo *crónico* que afecta progresivamente el estado de salud de los pacientes. En muchos casos llegan a ser discapacitantes para quien las padece y llevan al fallecimiento, lo que provoca alteraciones en la dinámica y el estado socioeconómico de las familias. Por desgracia, a pesar de todos los avances de la medicina para el tratamiento de dichas enfermedades, aún no se dispone de un tratamiento curativo. Tal es el caso de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica, que tienen como órgano blanco al riñón.

Lo anterior genera un costo que tiene gran impacto en los sistemas de salud, ya que es necesario prescribir tratamientos de sostén o de mantenimiento con el único objetivo de retrasar la progresión de la enfermedad y postergar la aparición de sus complicaciones. En México, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la obesidad se consideran algunos de los principales problemas de salud pública. Otro ejemplo de enfermedad degenerativa es la CKD (del inglés *Chronic Kidney Disease*, o enfermedad crónica renal), cuyo tratamiento implica un trasplante de riñón.

Trasplante renal

En México, la CDK es un problema de salud pública y es secundaria al desarrollo de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y otras causas que conllevan a la pérdida progresiva de la función renal, por ejemplo alteraciones cardiovasculares, dislipidemias y uso de fármacos nefrotóxicos (AINE o antibióticos, entre éstos aminoglucósidos y cefalosporinas). A pesar que se desarrollan campañas de salud, no hay programas universales de prevención y detección primaria de la CDK.

Durante 2012 y 2013 se unificaron los criterios internacionales para clasificar la CDK y determinar su tratamiento. El resultado fueron las guías KDIGO (del inglés *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), que propone analizar el grado de disfunción renal, la presencia de albuminuria moderadamente elevada y las características propias de cada individuo.

De acuerdo con las guías KDIGO, las alteraciones en la estructura o función renal se definen como presencia de albuminuria elevada; alteraciones en el sedimento urinario, electrolíticas, de origen tubular, estructurales histológicas, estructurales en pruebas de imagen y antecedente de trasplante renal. Cualquiera de estos criterios presente por más de tres meses –además de una tasa de filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m^2– indican la presencia de enfermedad renal. Una vez establecido el diagnóstico, se clasifica en grados según el filtrado glomerular, como se observa en la Tabla 28-1.

Los tratamientos para la CKD incluyen los no farmacológicos, como educación para la salud y cambios en el estilo de vida –apoyo nutricional, actividades deportivas, abandono del tabaquismo–, y el farmacológico por medio de diuréticos, calcitriol, antianémicos y polivitamínicos, así como de numerosas opciones terapéuticas para controlar la hipertensión arterial concomitante, enfocadas a enlentecer el progreso de la enfermedad renal. Cuando se alcanza el estado G5 de falla renal con un filtrado glomerular por debajo de 15 ml/min/1.73 m^2, el paciente requiere terapia sustitutiva y sólo hay dos opciones de tratamiento: terapia sustitutiva con hemodiálisis o diálisis peritoneal, y trasplante renal.

En el protocolo pretrasplante se tienen establecidas contraindicaciones relativas; es indispensable hacer un análisis individual del caso clínico y realizar las evaluaciones necesarias con el fin de asegurar el beneficio del trasplante. Entre las contraindicaciones relativas se encuentran edad mayor a 75 años (biológica), cáncer previo no controlado, malformación grave del tracto urinario, drogadicción o alcoholismo, incumplimiento terapéutico reiterado, nefropatía activa clínica o serológica, riesgo de recurrencia grave, infección por virus de la hepatitis B con replicación viral, comorbilidad severa extrarrenal, coagulopatía severa, retraso mental grave e infección con HIV complicada. Las contraindicaciones absolutas son cáncer reciente o metastásico, infección activa aguda o crónica, alto riesgo de no sobrevivir a la cirugía, expectativa de vida menor de dos años, y enfermedad psiquiátrica grave, crónica y no controlable.

El trasplante renal es considerado por los sistemas de salud de muchos países el tratamiento de elección para la CKD sin importar su causa: glomerulonefritis, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad poliquística renal, nefropatía obstructiva, nefrotoxicidad por drogas o enfermedades autoinmunes. El trasplante renal mejora la calidad de vida del paciente, pues

booksmedicos.org

Tabla 28-1. Clasificación KDIGO (del inglés *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)

Categorías de enfermedad renal crónica (ERC) basadas en la filtración glomerular (FG) y albuminuria		
	Categorías del FG	
Grado	**FG**	**Descripción**
Grado 1	≥90	Normal o elevada
Grado 2	60 a 89	Ligeramente disminuida
Grado 3a	45 a 59	Ligera o moderadamente disminuida
Grado 3b	30 a 34	Moderada a gravemente disminuida
Grado 4	15 a 29	Gravemente disminuida
Grado 5	<15	Falla renal
	Categoría de albuminuria	
Categoría	**Cociente albumina/creatinina**	**Descripción**
A1	<30	Normal a ligeramente elevado
A2	30-300	Moderadamente elevado
A3	<300	Muy elevado

KDIGO Clinical Practice Guideline For Evaluation and Management Of Cronic Kidney Disease. Tomado de www.digo.org, con autorización.

le permite prescindir de la dependencia de la terapia dialítica, la cual limita, en la mayoría de los casos, a los pacientes a formar parte de la población económicamente activa debido al tiempo que deben invertir en la terapia y a las limitaciones físicas que les implica ser portadores de un catéter, una fístula arteriovenosa, además de los minuciosos cuidados requeridos para evitar la disfunción de éste. En contraste, el paciente trasplantado no requiere dietas rigurosas ni restricción hídrica, y puede trabajar y ser una persona independiente.

En ese mismo sentido, el trasplante renal aumenta la supervivencia de los pacientes y es un tratamiento más económico cuando se compara con la diálisis en cualquiera de sus modalidades. En muchos centros hospitalarios es un procedimiento considerado como una cirugía de rutina; el problema es su aplicabilidad, limitada por la escasa disponibilidad de riñones en relación con la demanda creciente de pacientes que los requieren. Año con año, el desequilibrio entre pacientes en lista de espera de trasplante renal y la disponibilidad de riñones es cada vez mayor. Por ello, en algunos países como España y Estados Unidos se han implantado estrategias con el fin de disponer de más órganos para trasplante. Tales estrategias incluyen la elevación de la edad límite de los donadores, la utilización de riñones con criterios expandidos o riñones subóptimos, y los donantes a corazón parado, entre otros.

Trasplante hepático

Según las estadísticas del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), el trasplante hepático ocupa el segundo lugar en número de trasplantes de órganos realizados en México. El primer lugar lo ocupa el trasplante renal; en 2013 se reportaron 2 707 procedimientos (747 de donador cadavérico y 1 960 de donador vivo), seguido del trasplante hepático con 151 procedimientos (143 de donador cadavérico y 8 de donador vivo).

A diferencia de lo que ocurre con la CKD, cuya lista de espera de receptores de riñón crece de manera sostenida con un aumento aproximado de 1 000 pacientes por año desde 2007, la lista de espera de receptores de hígado se mantiene estable: cerca de 350 pacientes cada año.

El trasplante hepático se considera el tratamiento de elección para cualquier enfermedad hepática, crónica o aguda, clasificada como grave y sin opción de tratamiento alternativo, y cuya esperanza de vida no sea mayor a un año.

Las indicaciones de trasplante hepático según su etiología son:

a) Colestiasis crónicas: cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.
b) Cirrosis de origen no biliar: autoinmune, criptogénica, poshepatítica C; poshepatítica B con ausencia de replicación viral; alcohólica con una valoración de los niveles de alcohol con el fin de asegurar un periodo de abstinencia de seis meses o más para evitar reincidencia.
c) Tumores hepáticos: hepatocarcinoma.
d) Insuficiencia hepática aguda: hepatitis viral, medicamentosa y de causa indeterminada.
e) Otras enfermedades: trastornos metabólicos hepáticos con o sin afectación estructural del hígado, hemocromatosis, enfermedad de

booksmedicos.org

Wilson, polineuropatía amiloidótica familiar, hiperoxaluria primaria tipo 1 y síndrome de Budd-Chiari.

Las principales causas susceptibles a trasplante hepático son cirrosis no biliar por alcohol y por infección por virus de la hepatitis C y B, cirrosis biliar derivada de la atresia de vías biliares en la población pediátrica, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante en adultos, hepatocarcinoma, hepatitis autoinmune y falla hepática aguda.

Las contraindicaciones relativas son edad avanzada (más de 65 a 68 años, según el centro de trasplantes), CKD e infección por virus de hepatitis B o C con replicación viral activa. Entre las contraindicaciones absolutas están las neoplasias extrahepáticas –excluido el cáncer de piel no metastásico–, las infecciones extrahepáticas no controladas como tuberculosis o HIV, el consumo de sustancias prohibidas –incluido el alcohol–, la enfermedad cardiopulmonar avanzada y la trombosis completa del árbol espleno-mesentérico-portal.

Respecto a la asignación de órganos a los pacientes en lista de espera, se utiliza la escala MELD (del inglés *Model for End Stage Liver Disease*, o modelo para la enfermedad hepática en estado terminal), la cual incluye bilirrubina total, creatinina sérica e INR (del inglés *International Normalized Ratio*, o radio internacional normalizado). De esta forma se determina cuáles pacientes se encuentran más graves para considerarlos como receptores prioritarios, pero también se establece qué pacientes tendrán mejor sobrevida después del trasplante.

Trasplante cardiaco

Las principales indicaciones para realizar un trasplante cardiaco son cardiomiopatías, cardiopatía isquémica y valvulopatías. Cualquier cardiopatía grave en fase terminal sin otra alternativa de tratamiento y sin contraindicación puede considerarse como indicación de trasplante cardiaco.

Las contraindicaciones relativas se sintetizan en enfermedades que pudieran acortar la esperanza de vida: adicciones al tabaco, alcohol o drogas, y mal cumplimiento del tratamiento médico. No hay contraindicaciones absolutas, sino condiciones que pueden aumentar la morbilidad después del trasplante cardiaco; por ejemplo, edad, enfermedades sistémicas coexistentes de mal pronóstico, miocardiopatia infiltrativa o inflamatoria, hipertensión arterial pulmonar irreversible, enfermedad pulmonar parenquimatosa irreversible, tromboembolia pulmonar, enfermedad vascular cerebral o periférica grave, enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática no aguda, ulcera péptica activa, enfermedad diverticular, diabetes mellitus dependiente de insulina con afectación visceral, obesidad intensa, osteoporosis grave, infección activa, neoplasias, inestabilidad psicosocial y adicción a drogas.

Estudios inmunológicos en la investigación del donador-receptor

Conocer las condiciones inmunológicas del receptor de un trasplante es vital para prever la probabilidad de un episodio de rechazo y, en la medida de lo posible, evitarla. Por lo tanto, es fundamental el estudio de la pareja donador-receptor, ya sea de donante vivo o cadavérico.

El estudio inicial para el análisis de una pareja donador-receptor es una prueba cruzada que implica el estudio de la microlinfocitotoxicidad. En esta prueba se exponen los linfocitos del donante potencial al suero del receptor. Si el suero contiene anticuerpos que reconocen las moléculas HLA del donante, se observa una respuesta inmunológica que produce lisis celular y se interpreta como una prueba cruzada positiva. En algunos programas de trasplante dicha prueba se considera una contraindicación absoluta, pues hay una estrecha relación entre una prueba cruzada positiva y la presencia de un rechazo hiperagudo. Cabe mencionar que gracias a esta prueba la incidencia de rechazo hiperagudo en la actualidad es meramente anecdótica.

Es necesario realizar la prueba cruzada como parte inicial del protocolo de estudio de la pareja donador-receptor, ya que permite descartar o continuar con el estudio de los pacientes de forma temprana, con lo que evita seguir con un protocolo costoso y prolongado. La prueba cruzada debe efectuarse de nuevo durante los días previos al trasplante, debido a que los receptores por lo regular reciben transfusiones y esto puede modificar los resultados de negativos a positivos, ya que se trata de un evento sensibilizante en el que el receptor se expone a aloantígenos.

La tipificación de antígenos HLA tiene la finalidad de identificar la homogeneidad genética entre el donador y el receptor; este criterio se utiliza para armar el programa de inmunosupresión farmacológica. Para tal prueba se utiliza una técnica basada en la citotoxicidad; sin embargo, debido al polimorfismo de las moléculas HLA, es necesario realizar las pruebas a nivel de DNA y pruebas con citometría de flujo.

Mediante la citometría de flujo también es posible determinar la presencia de anticuerpos preformados contra determinados tipos de HLA. Se sabe que, a pesar del polimorfismo, por etnicidad se pueden

booksmedicos.org

compartir antígenos HLA con ciertas personas sin tener relación consanguínea, por lo que los eventos sensibilizantes favorecen la formación de anticuerpos que pudieran reaccionar con el HLA de un donador aleatorio. Para determinarlo se utiliza el suero del paciente y se expone a células en suspensión; si los anticuerpos específicos están presentes pueden ser detectados por medio de un anticuerpo secundario con una marca fluorescente. Si el paciente es positivo a la prueba, es posible realizar un tratamiento de desensibilización con el fin de disminuir la presencia de anticuerpos preformados. Los esquemas de desensibilización son variados de acuerdo con los recursos de las instituciones, además de que comúnmente se hacen terapias combinadas. Hoy en día las terapias farmacológicas de mayor utilidad son inmunoglobulina intravenosa, timoglobulina, anticuerpos anti-CD20 y terapias no farmacológicas, como la plasmaféresis y la inmunoadsorción. Se ha evaluado la utilidad de estas terapias demostrando su utilidad; la forma de medir su efectividad consiste en valorar el porcentaje de sobrevida del injerto en un tiempo determinado, donde se ha visto sobrevida del injerto superior al 90%.

Hay circunstancias como embarazos, transfusiones y trasplantes previos que promueven la formación de anticuerpos contra HLA específicos. Cerca de 30% de los pacientes expuestos a dichos eventos desarrollan una respuesta inmunológica humoral, lo que se conoce como sensibilización. Esta sensibilización tradicionalmente se determina con base en el PRA (del inglés *Panel Reactive Antibody*, o panel reactivo de anticuerpos), prueba en la que el suero del paciente se expone a linfocitos blanco que representan una muestra significativa de diferentes individuos de la población local, para desencadenar una respuesta de citotoxicidad dependiente del complemento; el resultado se expresa en porcentaje y hace referencia a la lisis celular de la muestra estudiada. Se acepta en todo el mundo que un PRA por encima del 25% corresponde a un paciente sensibilizado, y un valor más alto de PRA se relaciona con mayor incompatibilidad con el receptor. La población de una determinada región comparte antígenos HLA por etnicidad, lo que puede explicar la causa de la presencia de anticuerpos contra determinados antígenos HLA de un donador al azar. Aunque en cuanto a su metodología es similar a la prueba cruzada, la diferencia con la PRA radica en que sólo se utilizan linfocitos del donante como células blanco, mediante una prueba que implica en específico al donante y su receptor.

Es más probable que los pacientes con PRA elevado permanezcan durante más tiempo en las listas de espera de trasplantes, porque tienen alta posibilidad de que el resultado de las pruebas cruzadas con su donante sea positivo.

Mecanismos de respuesta inmunológica

El fenómeno del rechazo todavía es la principal limitante en la medicina de trasplantes; sin embargo, los avances en el estudio de la respuesta inmunológica han permitido el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas inmunosupresoras y, con ello, el incremento en la sobrevida de los injertos. La principal causa de rechazo es el alto grado de variabilidad genética, que hace casi imposible que se pueda evitar que el sistema inmunológico del receptor reconozca el injerto como tejido no propio.

La variabilidad de la especie humana es resultado de una zona densa de genes ubicada en el brazo corto del cromosoma 6 y que codifica a las proteínas del MHC (complejo principal de histocompatibilidad). Estas moléculas HLA en el humano portan características particulares que determinan la identidad genética de cada individuo y presentan un alto grado de polimorfismo. Se sabe que cada molécula de HLA presenta varios alelos, por ejemplo HLA-A1, HLA-A2 y HLA-A3. Además, las moléculas HLA se expresan de forma codominante; es decir, los padres heredan a los hijos un conjunto de moléculas clase I y clase II, conocido como haplotipo, y la unión del haplotipo paterno con el materno da lugar al genotipo, que es el conjunto de características que pueden expresarse.

Las moléculas del MHC I se expresan constitutivamente en la membrana de todas las células nucleadas del organismo, en tanto que las moléculas del MHC II se expresan en las APC (células presentadoras de antígeno) del sistema inmunológico –las principales son macrófagos, linfocitos B y células dendríticas.

El primer paso para el alorreconocimiento es la formación de un complejo que involucra las moléculas de HLA expresadas en la membrana y los péptidos propios que se expresan en las células del organismo o en las APC; el TCR expresado en los linfocitos T que reconoce los péptidos en las moléculas del HLA por lo general es *tolerizado* para no iniciar una respuesta inmunológica ante los péptidos provenientes de células propias. No obstante, si estos péptidos provienen de otras células (haloantígenos) pueden desencadenar una respuesta inmunológica.

Presentación antigénica directa

La presentación antigénica directa se lleva a cabo cuando se presenta el fenómeno de "células pasajeras", en el que las APC del donante viajan en el órgano

booksmedicos.org

o injerto trasplantado y, al momento de la perfusión sanguínea, alcanzan la circulación de forma tal que el TCR de los linfocitos reconoce el complejo HLA externo/péptido externo como una estructura no propia. En el mismo sentido, las células endoteliales de la vasculatura del injerto presentan sus péptidos en el contexto molecular del MHC I, que también puede desencadenar la respuesta inmunológica; sin embargo, esta interacción no es la forma más importante y potente de iniciar la respuesta inmunológica, debido a que el reconocimiento de células con HLA diferentes es de poca afinidad.

Presentación antigénica indirecta

La presentación antigénica indirecta se realiza cuando las moléculas HLA del donante son presentadas en el contexto molecular del MHC del huésped a consecuencia del procesamiento antigénico, de modo que los linfocitos T reconocen el péptido como no propio (Figura 28-1).

El inicio de la respuesta inmunológica posterior al trasplante se puede dividir en tres pasos: 1) el reconocimiento de antígenos extraños; 2) la activación de los linfocitos antígeno específicos, y 3) la fase efectora.

Aunado a los mecanismos de presentación anteriores, las células del epitelio del injerto pueden expresar moléculas de MHC II en condiciones de inflamación secundaria al fenómeno de isquemia-reperfusión, con lo que adquieren la capacidad de presentar antígenos a linfocitos Th. Durante dicho fenómeno de inflamación es importante el reclutamiento de células, como macrófagos desde la circulación y linfocitos, lo mismo que la generación de factores proinflamatorios.

Los leucocitos que llegan al sitio de inflamación pueden fagocitar y procesar antígenos provenientes de células del injerto. Las APC realizan la presentación del antígeno en el contexto molecular del MHC II o MHC I por presentación cruzada a los linfocitos Th o Tc, respectivamente. Esta interacción se estabiliza mediante correceptores como el LFA-1 en la membrana de los linfocitos y su ligando ICAM-1 en la membrana de las APC. Al mismo tiempo, se establecen interacciones coestimuladoras, entre las que se encuentra la molécula CD28 de los linfocitos T con los miembros de la familia B7, B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86). Otras moléculas coestimuladoras corresponden a la familia del TNF, por ejemplo el CD40L en el linfocito T y el CD40 expresado en las APC.

El TCR en la membrana de los linfocitos T está asociado con un complejo de proteínas llamado CD3 que contribuye a la señalización intracelular. La señalización por medio del CD3 genera un incremento en el $Ca2^{+}$ citoplasmático, y su unión a la calmodulina y la activación de diversas enzimas, entre otras la fosfatasa calcineurina. La calcineurina ya activada favorece la traslocación del NFAT (factor nuclear de linfocitos T activados) del citoplasma al núcleo, en donde inicia la transcripción de varios genes que codifican para diferentes citocinas, como la IL-2, el factor de crecimiento de linfocitos T y algunas proteínas de superficie de membrana. En consecuencia, el linfocito T se activa e inicia el proceso de expansión clonal.

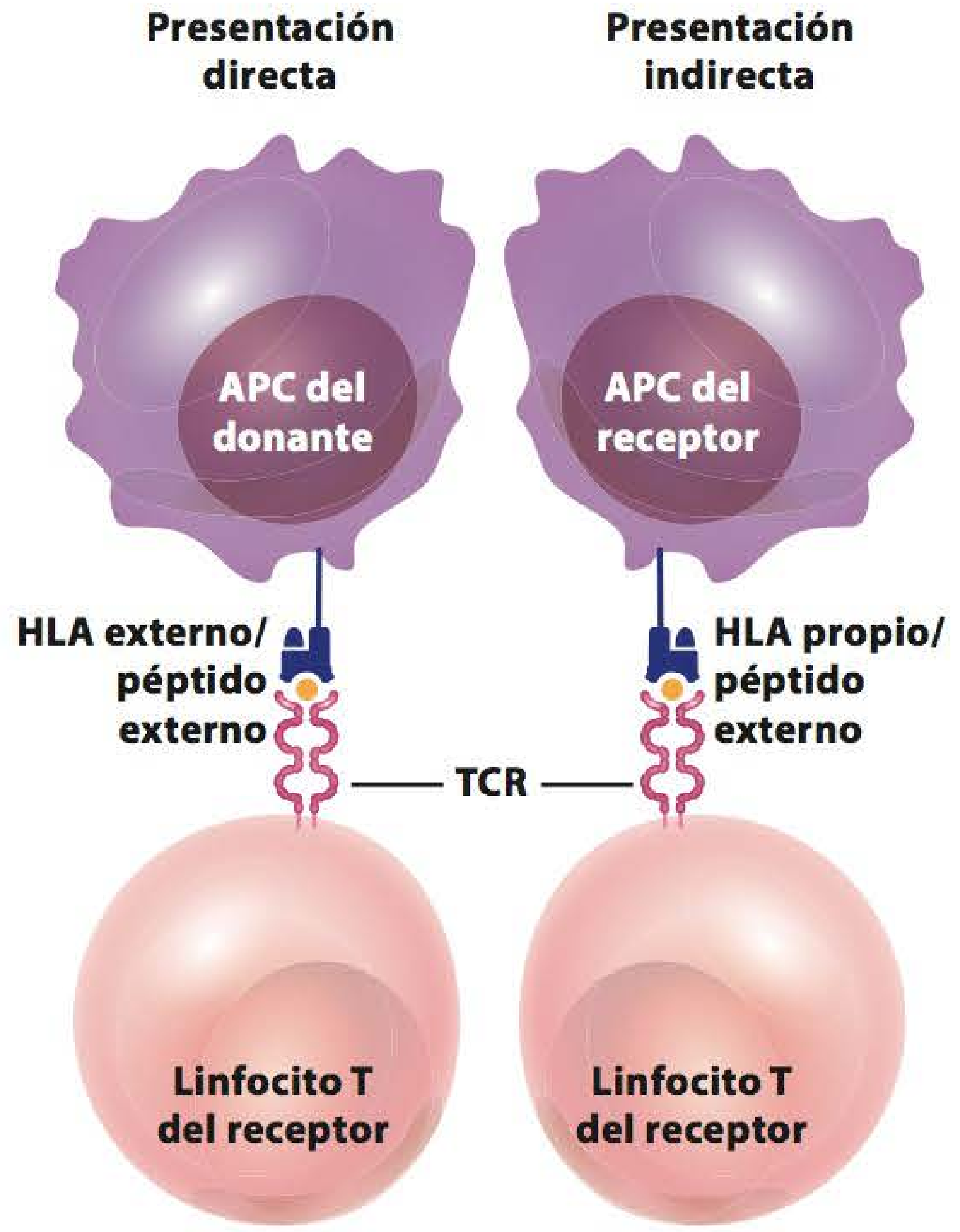


Figura 28-1. Formas de presentación de antígenos después de un trasplante
Presentación directa: a partir de las APC del donante con HLA/péptido intactos; presentación indirecta: en el contexto de HLA propios luego de procesar el antígeno.

La coestimulación con CD28 incrementa la producción de citocinas, lo mismo que las señales de proliferación y el metabolismo de la glucosa. Además, la unión CD40-CD40L tiene actividad bidireccional y provoca cambios en ambas células, con el fin de aumentar la expresión de B7 en las APC y prolongar el tiempo de replicación de los linfocitos T (Figura 28-2).

Luego de su activación los linfocitos Th secretan diferentes citocinas, por lo que se distinguen con diferentes perfiles, entre los que se encuentran los fenotipos Th1 y Th2. Los linfocitos Th1 secretan en especial IL-2, IFN-γ y TNF-α, y favorecen una respuesta citotóxica relacionada con el rechazo de injertos. Por su parte, los linfocitos Th2 secretan sobre

booksmedicos.org

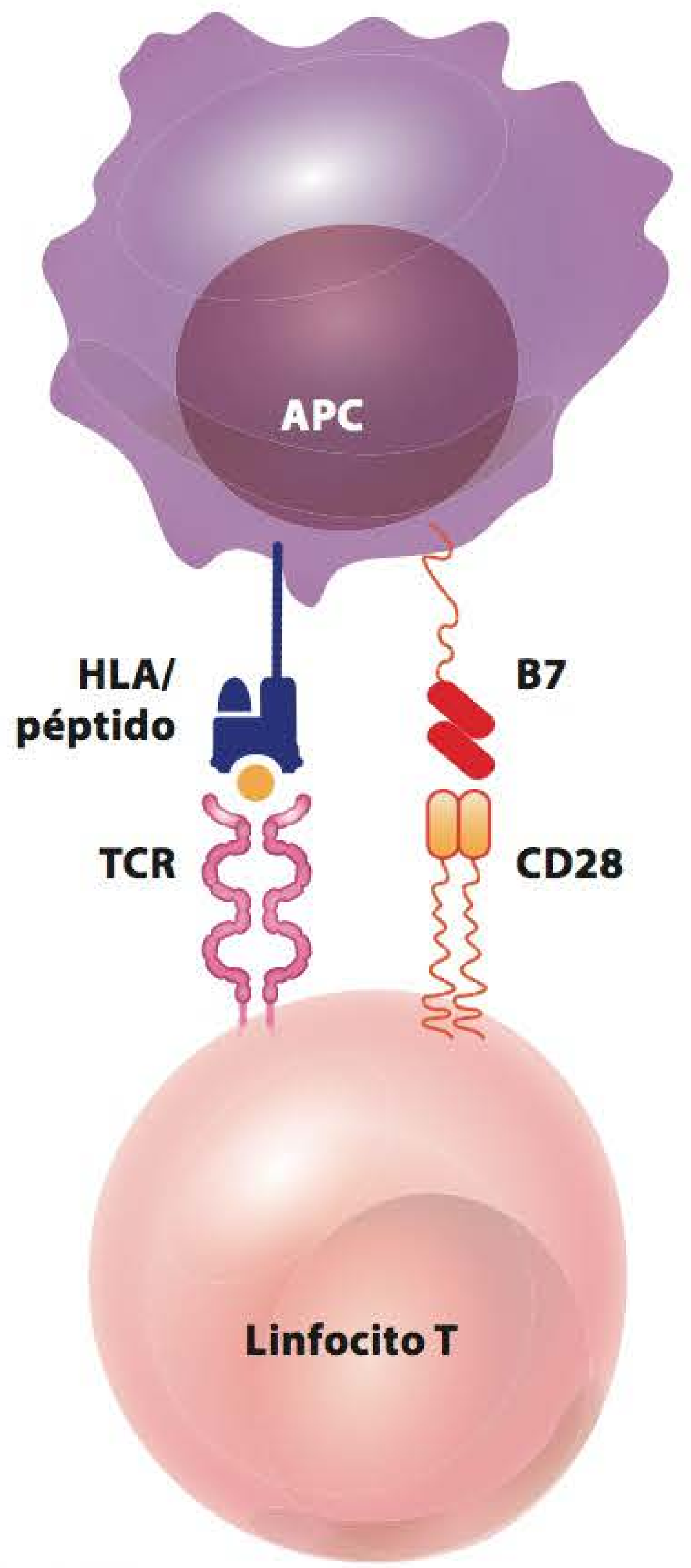


Figura 28-2. Coestimulación
La coestimulación es necesaria para continuar la señal de replicación celular; si ésta no se presenta la célula cae en anergia y, por lo tanto, la señal queda bloqueada, en esta figura se representa la interacción de B7/CD28.

todo IL-4, IL-5, IL-7, IL-10 e IL-13 que estimulan la activación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos en las células plasmáticas.

La activación de los linfocitos Tc depende de la presentación de antígenos en el contexto molecular del MHC I. Los linfocitos Th proporcionan una coestimulación que favorece la activación de los linfocitos Tc mediante la secreción de citocinas, con lo que desarrollan su capacidad citotóxica. La lisis celular se debe a la producción de gránulos citolíticos que tendrán efecto en las células blanco; el contenido de los gránulos incluye las granzimas y perforinas. La perforina tiene afinidad por la membrana de la célula blanco, donde produce un canal hidrofílico que permite el paso de iones y agua al interior de la célula y favorece así la muerte celular; a su vez, la granzima B utiliza este canal para entrar a la célula. La granzima B es una serin esterasa que induce la activación de caspasas y la consecuente muerte por apoptosis.

Otro mecanismo citotóxico se realiza mediante la expresión del ligando Fas en las membranas de los linfocitos T activados, que se une al receptor Fas (CD95) de las células blanco. Esta unión activa una vía de señalización en la célula blanco que también conduce a la muerte celular por apoptosis. Algunas células más que presentan una respuesta similar a los linfocitos Tc contra las células blanco del injerto son las células NK, que también inducen apoptosis al unirse a receptores de membrana, aunque su participación se nota en particular en trasplantes de médula ósea.

La función de los linfocitos B en el rechazo agudo es sobre todo como APC y por secretar citocinas que propagan la respuesta inmunológica. En cuanto al rechazo hiperagudo y el rechazo crónico, su función principal es la producción de anticuerpos, en particular del tipo IgM e IgG. La formación de anticuerpos en un paciente candidato a trasplante puede generar cambios significativos en su condición inmunológica; esta preformación de anticuerpos se ve influenciada en forma directa por antecedentes como embarazos, transfusiones o trasplantes previos, y condiciones que exponen al paciente a moléculas HLA diversas y que favorecen la formación de anticuerpos.

Rechazo

De acuerdo con los mecanismos y el tiempo de respuesta inmunológica contra los injertos, los tipos de rechazo se dividen en:

a) Rechazo hiperagudo
b) Rechazo agudo
c) Rechazo crónico

Para explicar estos tipos de rechazo se tomará como referencia el trasplante renal, debido a que hoy en día es el trasplante más frecuente en el mundo y los hallazgos histológicos se presentan en el rechazo a otros órganos sólidos.

Rechazo hiperagudo

El rechazo hiperagudo se presenta en los primeros minutos después de la reperfusión del injerto con la sangre del receptor. Está directamente relacionado con pacientes sensibilizados que presentan anticuerpos preformados contra moléculas HLA, además de una presentación antigénica directa en el contexto molecular del MHC I de antígenos no propios, lo que afecta de forma inicial las células de la superficie endotelial del injerto. Este reconocimiento rápido inicia los mecanismos de daño celular ya descritos, la secreción de citocinas y factores de fijación de leucocitos. La activación de las plaquetas comienza a formar un trombo, al que se agregan eritrocitos compactados con fibrina; este trombo se extiende desde los vasos principales hasta la microcirculación, lo que condiciona la necrosis cortical del injerto y, en consecuencia,

booksmedicos.org

cesa la formación de orina en el riñón trasplantado. La recuperación del órgano es prácticamente nula y se requiere cirugía para remover el injerto.

En los hallazgos histológicos es evidente la presencia de neutrófilos y Ab alfa-HLA en el endotelio vascular, además de que es característico encontrar depósitos de las moléculas del complemento C3 y C4d (que es un producto de degradación de la molécula C4b con afinidad por el endotelio) en la microvasculatura. En el caso de rechazo secundario a incompatibilidad de grupo ABO también se encuentran depósitos de anticuerpos, sobre todo de clase IgM.

En la actualidad el rechazo hiperagudo es poco frecuente debido a los estudios pretrasplante que se realizan al receptor y su potencial donante; en tales estudios se determina la presencia de anticuerpos donante específicos.

Rechazo agudo

El rechazo agudo suele presentarse en las primeras semanas del trasplante, aunque puede haber episodios de rechazo agudo varios meses después. Es posible distinguir dos formas de rechazo agudo secundario a su origen: rechazo agudo mediado por células y rechazo agudo mediado por anticuerpos.

Rechazo agudo mediado por células

El rechazo agudo mediado por células también puede ser dividido en dos patrones histológicos. El primero es el rechazo túbulo intersticial, que se caracteriza por el paso de las células del espacio intravascular al intersticio; las células que infiltran el intersticio son en particular linfocitos T activados y macrófagos. El acúmulo de linfocitos T es indicativo de una abundante actividad citotóxica. Las células mononucleares infiltran los túbulos y causan tubulitis, puesto que el epitelio tubular expresa moléculas de adhesión que aumentan la concentración celular en la región (*véase* Figura 28-3).

El segundo patrón histológico es comúnmente llamado rechazo vascular y se caracteriza por el infiltrado de linfocitos Th y Tc, además de monocitos, en el endotelio de arterias y arteriolas, sin datos de necrosis. El infiltrado intersticial es casi nulo, las células endoteliales se notan edematizadas y se incrementa la producción de moléculas de adhesión por las células endoteliales arteriales y arteriolares, lo que aumenta el reclutamiento celular.

Rechazo agudo mediado por anticuerpos

El rechazo agudo mediado por anticuerpos se caracteriza por la presencia de un infiltrado moderado de células mononucleares en el intersticio, en ocasiones con neutrófilos y macrófagos. Existe cierto grado de afección tubular por trombos de fibrina, con datos de necrosis arterial fibrinoide; esto va acompañado del depósito del fragmento del complemento C4d en forma peritubular, lo que crea una apariencia de anillo y se presenta en la corteza y en la médula. Hoy en día la determinación de depósitos de C4d es la piedra angular en el diagnóstico del rechazo agudo mediado por anticuerpos (*véanse* Figuras 28-4 y 28-5).

Rechazo crónico

El rechazo crónico se presenta después de los primeros meses del trasplante, aunque es más común luego del primer año; en ocasiones es secundario a episodios anteriores de rechazo agudos. La toxicidad de los medicamentos inmunosupresores, los cuadros de infecciones recurrentes y la actividad celular y humoral pueden compartirse con los tipos de rechazo anteriores, pero a lo largo del tiempo y de forma sostenida. El rechazo crónico se caracteriza por la sustitución de la anatomía normal del injerto con tejido fibroso en el intersticio; esto ocasiona que disminuya la función del injerto de forma irreversible, debido a la esclerosis vascular que es secundaria al daño persistente y continuo de las células del endotelio vascular y que, con el tiempo, culmina en la pérdida total de la función (*véanse* Tabla 28-2 y Figura 28-6).

Terapia farmacológica de inmunosupresión

Con base en el conocimiento de los mecanismos de la respuesta inmunológica involucrados en los trasplantes, se han desarrollado estrategias terapéuticas cuya finalidad es limitar la respuesta inmunológica y prolongar la vida útil de los injertos.

Puesto que los mecanismos responsables en los procesos de rechazo son varios, el uso de una sola terapia es insuficiente, por lo que es necesario el empleo de esquemas que combinan diferentes tratamientos con el fin de mejorar la tolerancia al injerto.

La administración y elección de los fármacos por utilizar dependen de las características específicas de cada paciente receptor y de sus condiciones inmunológicas pretrasplante, mismas que deben estudiarse a fondo. En el caso de pacientes altamente sensibilizados es necesario dar terapia de desensibilización, con el fin de disminuir la presencia de anticuerpos preformados o incluso el volumen circulante de células relacionadas con la respuesta inmunológica. Estas terapias deben administrarse antes del trasplante, con

booksmedicos.org

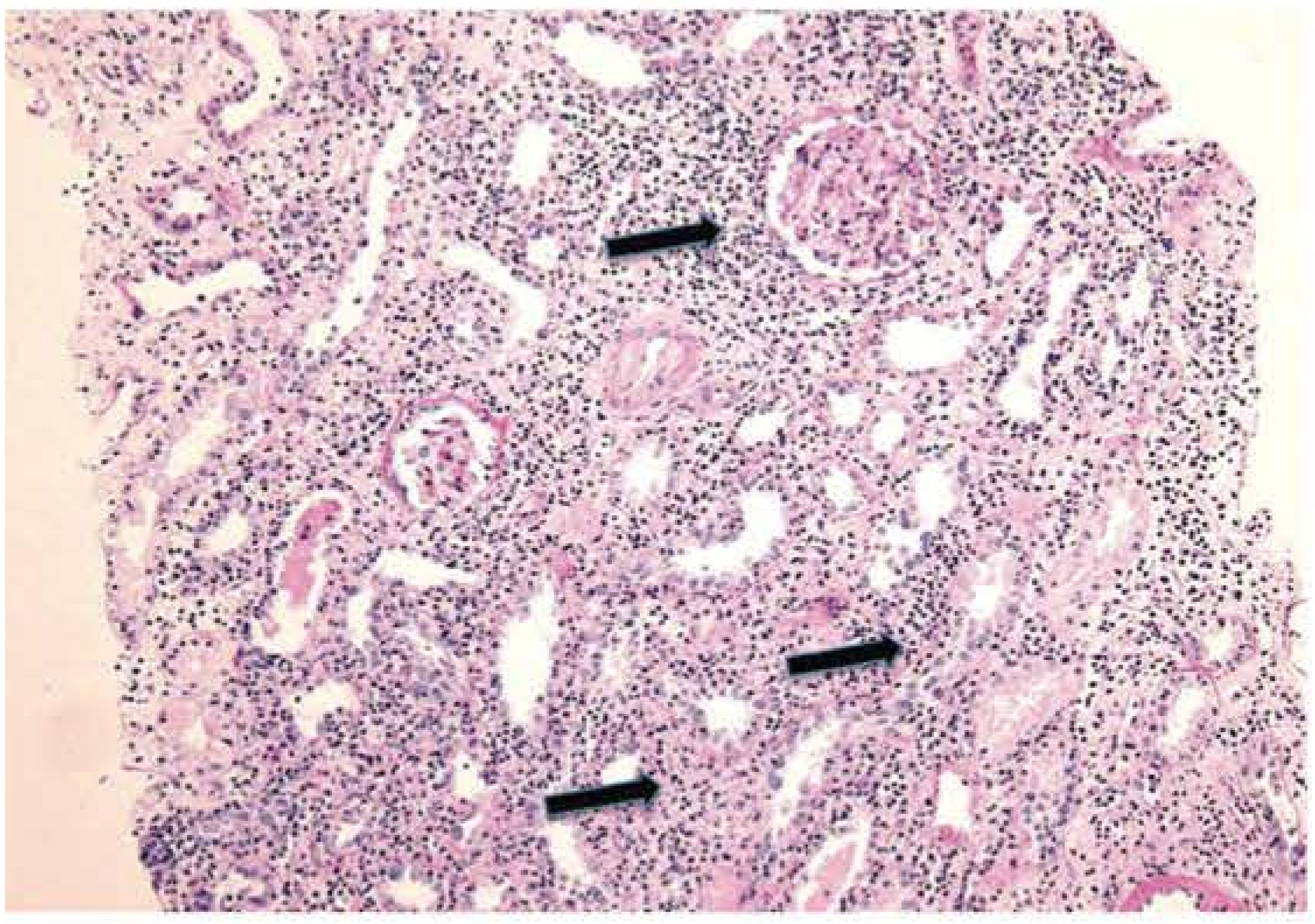


Figura 28-3. **Rechazo agudo mediado por células**
Microfotografía donde las flechas señalan zonas con abundantes linfocitos en el intersticio.Tinción con H/E (20x).

el fin de disminuir el riesgo de rechazo. En pacientes altamente sensibilizados se ha hecho común la práctica de administrar medicamentos de inducción, los cuales tienen como finalidad preparar al receptor a la exposición de injerto al bloquear algunos mecanismos de la respuesta inmunológica mientras la terapia de mantenimiento alcanza niveles séricos óptimos.

Después del trasplante se inicia la inmunosupresión de mantenimiento, una terapia combinada que se lleva a lo largo de la vida útil del injerto y que debe ser monitoreada de forma frecuente. A pesar de un manejo adecuado, siempre existe la posibilidad de que se presenten episodios de rechazo, mismos que deben ser tratados con terapias agudas que sólo se utilizan durante la corrección del episodio.

En seguida se explican de manera breve los esquemas de inmunosupresión, se mencionan los fármacos más comunes y algunos aspectos de farmacocinética y farmacodinamia que se relacionan con lo ya explicado acerca de los mecanismos de respuesta inmunológica.

La terapia de mantenimiento es la más importante y por lo regular se lleva a cabo mediante la combinación de fármacos agrupados en inhibidores de calcineurina, antiproliferativos y esteroides.

Inhibidores de la calcineurina

Los fármacos inhibidores de la calcineurina –ciclosporina y tacrolimus– a pesar de sus orígenes distintos tienen el mismo fin. Después de su administración se metabolizan por el citocromo P450 (CYP) y llegan a la célula, donde los metabolitos atraviesan la membrana celular de los linfocitos para alcanzar el citoplasma, en el que se unen a las inmunofilinas. La ciclosporina se une a la proteína ciclofilina y el tacrolimus se une a la proteína de unión a FK. Después de la unión a su inmunofilina específica la calcineurina se inhibe, el NFAT no puede pasar al núcleo y no se inicia la producción de citocinas ni de las proteínas encargadas de favorecer la proliferación celular. La absorción de estos fármacos está influenciada por circunstancias que afectan la función del CYP450, como la presencia de otros fármacos o incluso de alimentos, por lo que es necesario hacer mediciones séricas de los mismos para mantener niveles adecuados. Paradójicamente, estos medicamentos son nefrotóxicos, por lo que debe evitarse que sus niveles se eleven.

Antiproliferativos

En el grupo de los antiproliferativos se encuentran la azatioprina, el mofetil micofenolato y el ácido micofenólico. Estos fármacos intervienen en la síntesis de DNA, necesaria para la replicación de las células después de su activación.

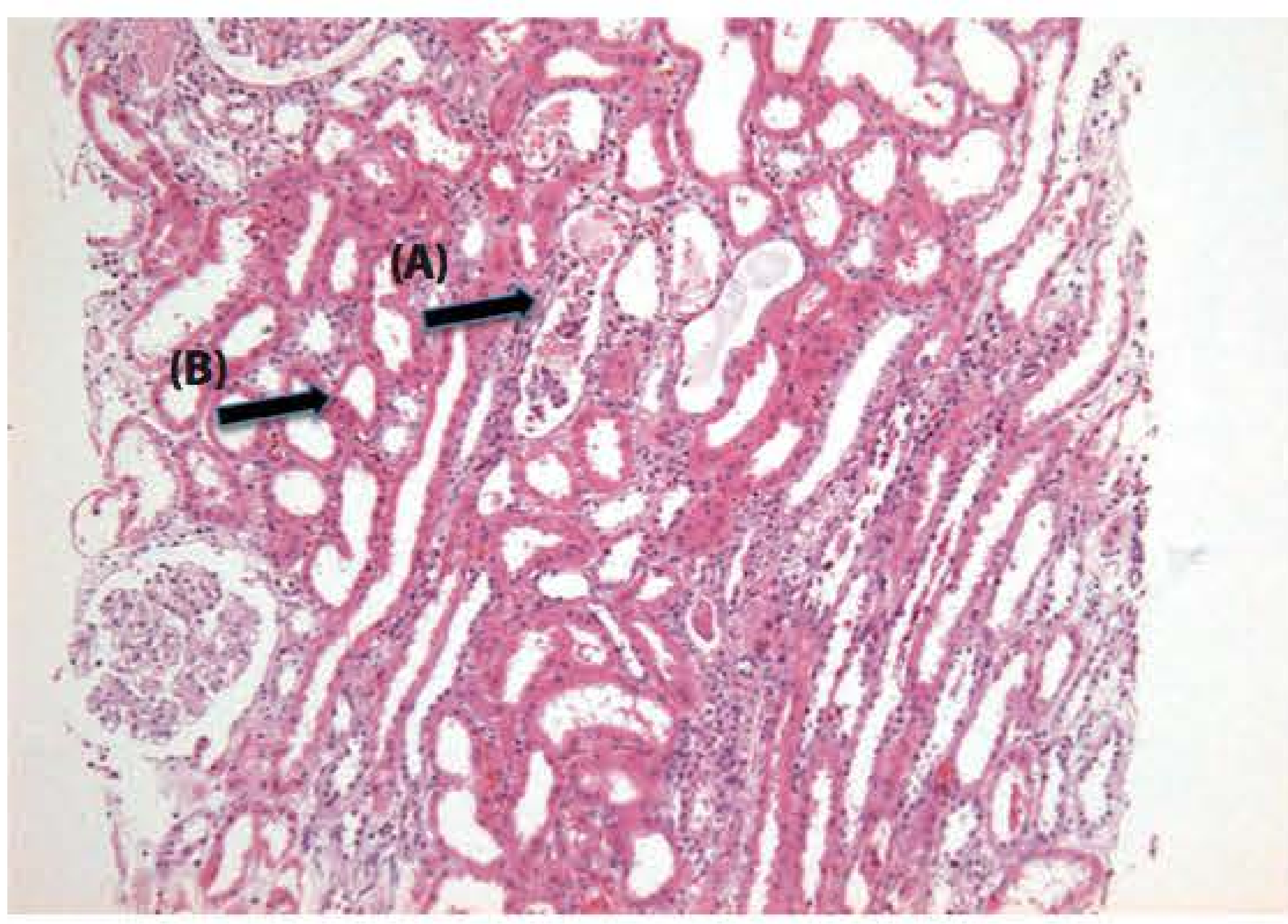


Figura 28-4. **Rechazo agudo mediado por anticuerpos**
Microfotografía donde se señala el infiltrado celular (A) intersticial leve, pero con afección peritubular mayor (B). Tinción con H/E (20x).

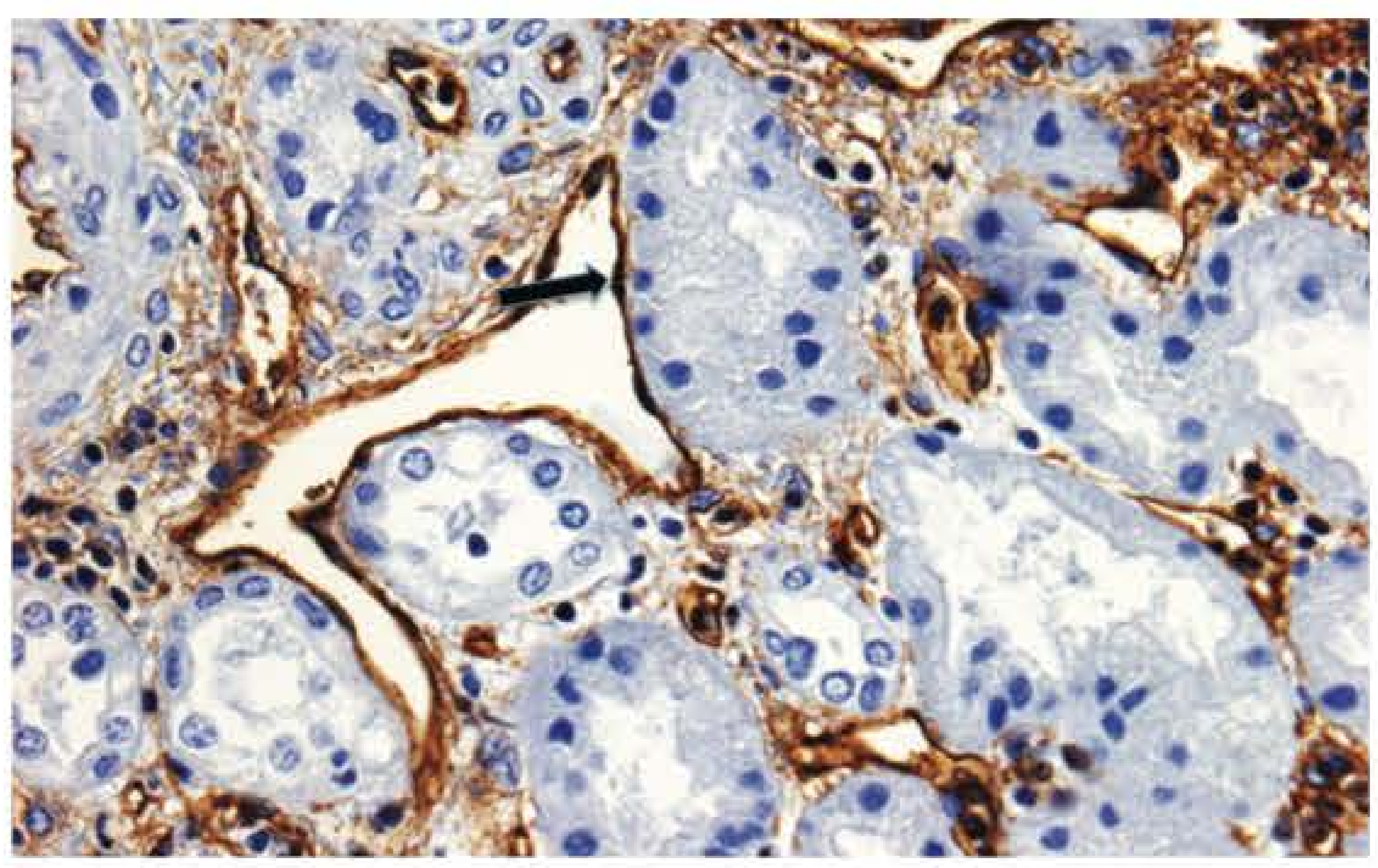


Figura 28-5. **Rechazo agudo mediado por anticuerpos y activación del complemento**
Microfotografía donde la flecha señala los depósitos de C4d de forma peritubular. Inmunohistoquímica con tinción de peroxidasa y contratinción con H/E (40x).

booksmedicos.org

Tabla 28-2. Tipos de rechazo

	Rechazo hiperagudo	Rechazo agudo	Rechazo crónico
Tiempo de presentación	Minutos después de la reperfusión	Primeras semanas	Meses a años
Causa	Presencia de anticuerpos preformados antiHLA del donante	• Celular: activación de linfocitos CD4 y CD8 con componente mononuclear que dañan los túbulos y se depositan en el intersticio • Por anticuerpos: formación de anticuerpos citotóxicos antidonante, generalmente HLA	Toxicidad crónica por fármacos inmunosupresores, infecciones de repetición, episodios previos de rechazo
Patrón histológico	Necrosis cortical, trombosis en vasos principales y hasta la microcirculación	• Celular: infiltrado intersticial de linfocitos T y macrófagos, tubulitis • Por anticuerpos: infiltrado leve de linfocitos y principalmente depósito peritubular de C4d	Sustitución del tejido normal por fibrosis, esclerosis vascular

La azatioprina es un antimetabolito derivado de la 6-mercatopurina; después de su administración se dirige a los linfocitos y actúa como un análogo de las purinas, necesarias para la síntesis de ácidos nucleicos. Al incorporarse al DNA inhibe la síntesis tanto de DNA nuevo como de RNA, lo que impacta de manera directa la activación de linfocitos T.

El mofetil micofenolato (MMF) es un profármaco que luego de ser administrado se transforma en ácido micofenólico (AMF), el cual es el metabolito activo. En la actualidad ya existen presentaciones de ácido micofenólico, con lo que se evita el primer paso del metabolismo y se logra reducir algunas molestias asociadas con la conversión de MMF en AMF, en especial las gastrointestinales. El AMF tiene acción directa en la inhibición no competitiva y reversible de la enzima inosin monofosfato deshidrogenasa para detener la producción de nucleótidos de guanina, e interviene en la síntesis de DNA. Esto se lleva a cabo al final de la fase G1 del ciclo celular; las alteraciones en las estructuras del DNA condicionan la activación de las vías enzimáticas para la muerte celular, con lo que se evita la proliferación celular.

Esteroides

Los esteroides se han utilizado desde el inicio de la medicina de trasplantes y se mantienen hasta el día de hoy en la mayoría de los programas de trasplante; estos fármacos tienen un doble mecanismo de acción, uno específico y otro inespecífico, que afecta directamente la respuesta inmunológica.

El mecanismo específico tiene que ver con la capacidad de inhibir la secreción de diferentes citocinas. Al ser moléculas hidrofóbicas, los esteroides pasan al citoplasma donde se unen con el complejo receptor de esteroide; esta unión les permite pasar al núcleo y ahí se unen a secuencias específicas de DNA denominadas elementos de respuesta a glucocorticoides. Tal unión inhibe la transcripción de genes que codifican para algunas citocinas, como la IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α y TNF-γ; de esta forma se bloquean las etapas de activación de los linfocitos T.

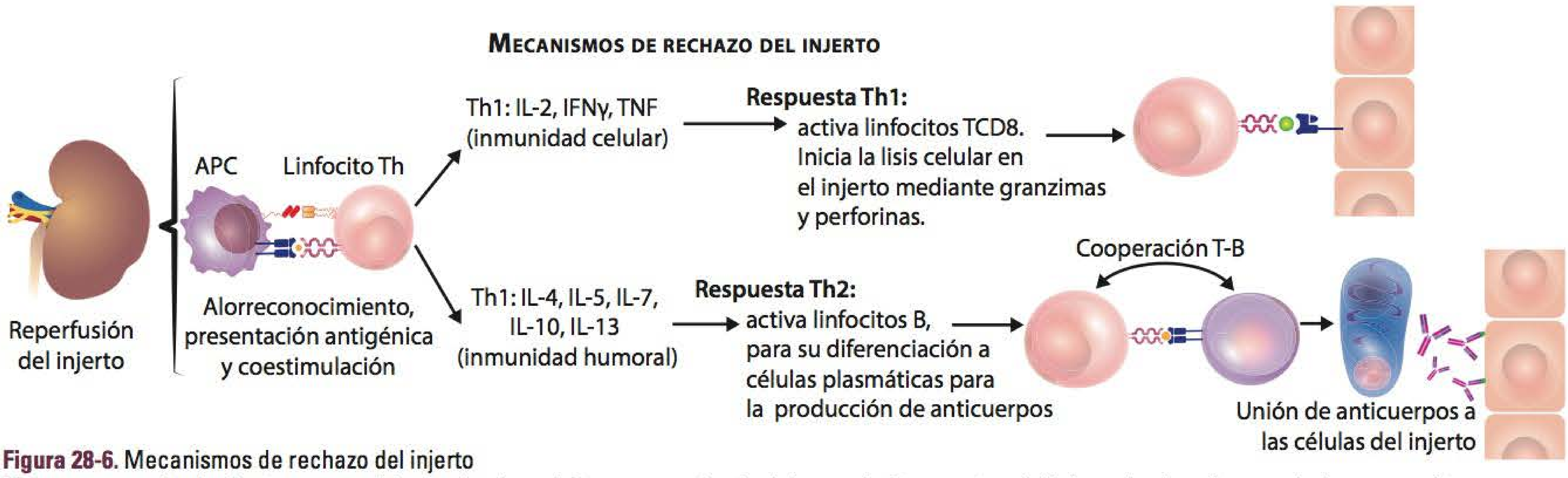


Figura 28-6. Mecanismos de rechazo del injerto
Esquema que explica los fenómenos ocurridos en el rechazo de forma progresiva desde la reperfusión sanguínea del injerto, donde se lleva a cabo la presentación antigénica (directa e indirecta) posteriormente la diferenciación de los linfocitos en Th1 que mediarán la inmunidad celular, que llevará a lisis celular en el injerto y Th2 que mediarán la inmunidad humoral, que llevará a la formación de anticuerpos y posterior unión a las células del injerto para iniciar el procesos de lisis celular..

booksmedicos.org

Terapias de inducción

Las terapias de inducción se administran de modo previo al trasplante para mejorar las condiciones inmunológicas del receptor y evitar cuadros de rechazo mientras la terapia de mantenimiento logra su efecto.

Se utilizan diferentes medicamentos en este grupo, divididos en anticuerpos monoclonales o policlonales de acuerdo con el número de clonas a partir de las cuales se secretan.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales se obtienen a partir de una sola clona: mediante una manipulación celular se obtiene un linfocito B capaz de producir el anticuerpo de elección; luego se produce una fusión entre el linfocito B y una célula tumoral, por lo regular de mieloma, y se genera una célula denominada hibridoma. Esta célula conserva sus capacidades de replicación y mantiene su capacidad de producir anticuerpos; mediante su inoculación en roedores y estimulación antigénica se favorece la proliferación celular y, por lo tanto, la generación de anticuerpos que son purificados y después se usan con fines terapéuticos.

En la actualidad el basiliximab es el anticuerpo monoclonal más utilizado para tratamientos de inducción. Tiene afinidad específica por el antígeno CD25 de los linfocitos, por lo que evita la replicación celular e induce apoptosis. Es importante mencionar que actúa por competencia con la IL-2, de tal forma que se debe administrar en forma previa al trasplante –al menos antes de perfundir el injerto con la sangre del receptor– con la finalidad de intervenir con la activación linfocitaria. Se considera una droga no depletora porque no disminuye el número de células circulantes.

El rituximab es un anticuerpo dirigido contra el antígeno CD20, que es una proteína de membrana presente en los linfocitos B maduros y es mediadora en la diferenciación y proliferación de los linfocitos B. El anticuerpo produce lisis celular por ADCC (citotoxicidad celular mediada por anticuerpos) y CDC (citotoxicidad mediada por complemento). Su uso en la medicina de trasplante como inductor ocasiona que disminuya la producción de anticuerpos contra el injerto.

Anticuerpos policlonales

Los anticuerpos policlonales se obtienen a partir de la inducción de la respuesta inmunológica de un animal y el aislamiento de los anticuerpos específicos contra el antígeno de interés. Hoy en día el único anticuerpo policlonal en uso es la timoglobulina, que se obtiene mediante la inoculación de conejos con timocitos humanos para producir anticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos en los linfocitos T y B, como $CD1^+$, $CD2^+$, $CD3^+$, TCR^+, $CD4^+$, $CD6^+$, $CD7^+$, $CD8^+$, $CD19^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, $CD28^+$, $CD32^+$, $CD40^+$, $CD80^+$, $CD86^+$ y contra moléculas del MHC I y II. Estos anticuerpos producen una lisis celular que puede durar largos periodos, por lo que la leucopenia es un efecto adverso importante. En ocasiones, el empleo de timoglobulina se ha relacionado con la presencia de trastornos linfoproliferativos y con la susceptibilidad que se genera contra infecciones producidas por agentes como el citomegalovirus; por ello al administrar este fármaco siempre se debe dar terapia profiláctica. Este bioterapéutico se puede utilizar tanto en terapias de inducción como en episodios de rechazo celular.

Futuro de los trasplantes

Los trasplantes hoy en día son la terapéutica adecuada en algunas enfermedades que producen insuficiencia crónica de órganos determinados; no obstante, el riesgo de rechazo sigue siendo la principal limitante para el éxito pleno de la medicina de trasplante. El uso de terapias inmunosupresoras combinadas y el desarrollo de nuevos tratamientos han permitido una adecuada sobrevida de los injertos, así como de los pacientes. En la actualidad se estudian diferentes formas de modular la respuesta inmunológica, con el fin de inducir la tolerancia inmunológica del injerto que permita prescindir de la terapia farmacológica inmunosupresora. También se realizan estudios acerca del uso de linfocitos Treg que permitan regular la respuesta inmunológica, para evitar el establecimiento de mecanismos de rechazo de trasplantes.

Por otro lado, se estudia la probabilidad de establecer una coexistencia entre dos fenotipos diferentes en un individuo mediante el trasplante simultáneo del órgano sólido y de células madre hematopoyéticas del mismo donador. Esto conlleva a la replicación de las células del sistema inmunológico del donador en el cuerpo del receptor, lo que genera un quimerismo mixto en el cual el individuo presenta leucocitos propios y del donador, o la sustitución de la celularidad, llamada quimerismo completo. Este fenómeno permitiría la coexistencia de moléculas HLA de dos sistemas distintos y la tolerancia entre ellas. Sin embargo, dicha forma de tratamiento no está exenta de complicaciones y puede presentarse la enfermedad injerto contra huésped, en la que las células madre trasplantadas inician una respuesta inmunológica contra el receptor y una respuesta exagerada con secreción de citocinas. Tal respuesta puede iniciarse por

booksmedicos.org

diferentes antígenos en la superficie de las células del receptor y, al ser una respuesta sistémica, causa daño a diferentes tejidos, con mayor frecuencia hígado, pulmones, tracto gastrointestinal, piel y mucosas.

Hoy en día existen medicamentos (aunque no disponibles en todos los países) que bloquean la coestimulación, lo que produce anergia celular al no contar con la señalización adecuada para la activación, lo mismo que muerte celular por apoptosis. De esta forma es posible controlar la respuesta inmunológica y disminuir la posibilidad de rechazo de aloinjertos.

Aún es necesario realizar múltiples mejoras a estas terapias para modular la respuesta inmunológica sin poner al paciente en riesgo de inmunosupresión extrema, que lo expone al consecuente riesgo de contraer enfermedades infecciosas. Sin embargo, el conocimiento de la respuesta inmunológica avanza con rapidez, lo que beneficia de manera significativa la medicina de trasplantes.

Resumen

En la actualidad la medicina de trasplante es aceptada y realizada prácticamente en todo el mundo como tratamiento de enfermedades crónicas en las que un órgano presenta falla irreversible. El trasplante se define como la transferencia de un órgano o tejido de un individuo –denominado *donador*–, a otro –llamado *receptor*– con la finalidad de restaurar las funciones que el órgano o tejido ha dejado de realizar. Los trasplantes se clasifican de acuerdo con su origen, el número de órganos involucrados, la diferencia genética entre el donador y el receptor, y la localización anatómica en la que se coloca el órgano en el receptor.

A pesar de los grandes avances en este campo, el rechazo todavía es la principal limitante en la medicina de trasplantes. Sin embargo, el estudio de la respuesta inmunológica ha permitido el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas inmunosupresoras y, con ello, el incremento en la sobrevida de los injertos. La principal causa de rechazo es el alto grado de variabilidad genética que hace casi imposible que se pueda evitar que el sistema inmunológico del receptor reconozca el injerto como tejido no propio. Dicha variabilidad de la especie humana es resultado de una zona densa de genes que se ubica en cromosoma 6 y que codifica las proteínas del MHC, que en el humano son las moléculas HLA que se presentan en dos clases: HLA clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C) que se encuentra en la membrana todas las células nucleadas, y HLA clase II (HLA-DP, HLA- DQ y HLA-DR), que están en la membrana de las células presentadoras de antígeno profesionales, por ejemplo células dendríticas, linfocitos B, macrófagos. Para fines de trasplante, los antígenos involucrados en el rechazo son principalmente HLA-A, HLA-B, HLA-DR.

La respuesta inmunológica frente a un trasplante se inicia desde el momento de la perfusión del injerto con las sangre del receptor, cuando se lleva a cabo el proceso de alorreconocimiento mediante la presentación antigénica. Ésta puede ser directa –las células presentadoras de antígeno (APC) del donante presentan su HLA ajeno a los linfocitos del receptor– y/o indirecta. Ésta se lleva a cabo cuando las APC del receptor han procesado las moléculas HLA ajenas y son presentadas a los linfocitos del receptor; la unión del HLA con el receptor de linfocitos T (TCR) inicia la respuesta intracelular que llevará a la activación del linfocito T, lo que provoca la secreción de citocinas que amplificarán y prolongarán la señal para activar, a su vez, a otros linfocitos. Dicha primer señal se debe reforzar con coestimulación, en la que un segundo receptor del linfocito T se une con su ligando en la membrana de la APC para aumentar el tiempo de unión entre ambas células y condicionar una segunda señal que permitirá la progresión de la primer señal. En la actualidad se sabe que la coestimulación es tan importante como el hecho de que cuando no se presenta es posible que se bloquee la activación linfocitaria. A tal respuesta se le denomina rechazo y puede presentarse en diferentes momentos; conocer esta respuesta inmunológica permite entender el mecanismo de acción de la terapia inmunosupresora, hoy en día la única opción para evitar el rechazo.

Lecturas sugeridas

Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation.* 5a. ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

Hamilton D. *A History of organ transplantation. Ancient legends to modern practice.* Pittsburgh: University of Pittsburgh Press; 2012.

Kirk AD, Knechtle SJ, Larsen CP, Madsen JC, Pearson TC, Webber SA. *Textbook of organ transplantation*. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2014.

Klein AA, Lewis CJ, Madsen JC. *Organ transplantation. A clinical guide*. New York: Cambridge University Press; 2011.

Morris PJ, Knechtle SJ. *Kidney transplantation: principles and practice*. 7a. ed. Elsevier Inc; 2014.

booksmedicos.org

Capítulo 29

Inmunofarmacología

Marco A. Velasco Velázquez • Wendy Xolalpa
• Sonia Mayra Pérez Tapia

Contenido del capítulo

Fármacos inmunosupresores
Fármacos antiinflamatorios no esteroides y glucocorticoides
Fármacos empleados en el control de alergias
Vacunas
Preparaciones farmacológicas de anticuerpos
Inmunomoduladores
Lecturas sugeridas

La inmunofarmacología se enfoca en el estudio de los efectos que ejercen los fármacos en la respuesta inmunológica, la identificación de los mecanismos de acción involucrados y el desarrollo de fármacos que modulen la actividad del sistema inmunológico. Algunos ejemplos característicos de éstos son los fármacos con actividad inmunosupresora, que se utilizan en trasplantes y en enfermedades autoinmunes. Por otro lado, los fármacos inmunoestimulantes y las vacunas tienen un efecto profiláctico en la adquisición de enfermedades. Así, las preparaciones de inmunoglobulinas (lo mismo que de anticuerpos monoclonales) pueden considerarse terapias de reemplazo, en las que estas moléculas, que se producen exógenamente (ya sea en organismos íntegros o mediante métodos biotecnológicos) se administran para que ejerzan sus efectos inmunológicos en el paciente. Por último, existe un grupo de fármacos inmunomoduladores que tiene efectos inmunoestimulantes o inmunosupresores según el contexto en que se aplique.

Fármacos inmunosupresores

Los inmunosupresores son fármacos que inhiben la respuesta inmunológica. Se emplean en situaciones en las que se requiere abatir la respuesta inmunológica, como es el caso de los pacientes trasplantados, o en condiciones en las que el sistema inmunológico está patológicamente sobreactivado. Existen cinco grupos de fármacos inmunosupresores:

a) Agentes antiproliferativos.
b) Inhibidores de la calcineurina.
c) Inhibidores del blanco de rapamicina (mTOR).
d) Glucocorticoides.
e) Anticuerpos policlonales dirigidos contra antígenos leucocitarios o anticuerpos monoclonales contra receptores de citocinas.

Agentes antiproliferativos

La inmunosupresión farmacológica inició con la demostración de que la 6-mercaptopurina (6-MP), un análogo de bases nitrogenadas, podía prevenir el rechazo a trasplantes en modelos animales. La azatioprina, un compuesto relacionado con la 6-MP, se introdujo en la década de 1960 para su uso en seres humanos, lo cual permitió una disminución considerable de

booksmedicos.org

la tasa de rechazos. Los fármacos antiproliferativos pueden considerarse antimetabolitos, ya que interfieren con la vía normal de síntesis de ácidos nucleicos. Al tener una estructura similar a la de los metabolitos celulares, se unen a enzimas que participan en la vía de síntesis de ácidos nucleicos y las inhiben competitivamente. La inhibición de la síntesis de DNA ocurre sobre todo durante la fase S del ciclo celular.

La azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-MP. Puede inhibir la producción de adenina o guanina al interfirir con su vía de síntesis. Además, cuando se incorpora en una molécula de DNA durante su síntesis, previene que se sigan adicionando nucleótidos a la nueva cadena de DNA. Aunque en la actualidad este fármaco no es la primera elección para prevenir el rechazo a injertos, aún se utiliza para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la colitis ulcerosa y la esclerosis múltiple, entre otras.

El metotrexato se emplea para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped en pacientes que reciben trasplante de médula ósea o de células troncales hematopoyéticas. También puede usarse en el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis. El metotrexato es un análogo de folato que bloquea el sitio activo de la DHFR (del inglés *Dihydrofolate Reductase*, o dihidrofolato reductasa), lo que impide que el folato pueda reutilizarse en la vía de síntesis de precursores de nucleótidos y, por lo tanto, de la síntesis del DNA.

El micofenolato de mofetilo es un profármaco que genera *in vivo* MPA (del inglés *Mycophenolic Acid*, o ácido micofenólico), un inhibidor de la IMPDH (del inglés *Inosine 5′-Monophosphate Dehydrogenase*, o enzima deshidrogenasa de monofosfato de inosina). Esta enzima limita la velocidad de síntesis de nucleótidos de guanosina. Las células B y T son más dependientes de esta vía que otras estirpes celulares, lo cual se debe a que los linfocitos activados expresan una isoforma (tipo II) de IMPDH que es más afín por el MPA que la isoforma tipo I, expresada en la mayoría de las células del organismo. La disminución en la disponibilidad de nucleótidos de guanosina abate la tasa de proliferación celular y afecta la glucosilación de las moléculas de adhesión en la superficie de la célula, con lo que reduce el reclutamiento hacia el sitio de inflamación. Además, el MPA induce apoptosis en las células T activadas, lo que disminuye la expansión clonal generada por la estimulación antigénica. El micofenolato de mofetilo tiene aplicación terapéutica en los casos de rechazo a trasplantes y artritis reumatoide.

Es importante señalar que los agentes antiproliferativos carecen de toxicidad selectiva. Es decir, no sólo afectan la proliferación de células del sistema inmunológico, sino que pueden afectar potencialmente a todas las células del organismo, pues los mecanismos de duplicación celular son compartidos. Las células más afectadas son aquellas que proliferan de manera activa (como las de la hematopoyesis, la piel y el tracto gastrointestinal), por lo que es frecuente que estos fármacos produzcan irritaciones en la piel y trastornos digestivos como diarreas, náuseas y ulceración de mucosas; incluso pueden generar supresión de médula ósea.

Inhibidores de la calcineurina

La ciclosporina y el tacrolimús son productos naturales obtenidos del metabolismo de hongos. La ciclosporina es un péptido cíclico de 11 aminoácidos, mientras que el tacrolimús pertenece a la familia de los macrólidos. A diferencia de otros fármacos inmunosupresores carecen de efecto citotóxico. La ciclosporina se une a la proteína ciclofilina, expresada en linfocitos T $CD4^+$. El complejo fármaco-ciclofilina se une a la fosfatasa calcineurina y la inhibe. En condiciones fisiológicas, la calcineurina es estimulada por los cambios en la concentración intracelular de Ca^{2+}, resultado de la interacción antígeno-receptor de linfocitos T. Una vez activa, la calcineurina promueve la activación de diversos factores de transcripción que controlan la expresión de IL-2, IFN-γ e IL-3; inhibe de este modo la síntesis y secreción de IL-2, lo que previene la expansión clonal de los linfocitos T. El mecanismo de acción del tacrolimús es muy similar al de la ciclosporina, pero este fármaco se une a otra proteína de la familia de las inmunofilinas llamada FKBP. Tal interacción bloquea la activación de calcineurina e induce las mismas consecuencias fisiológicas descritas para la ciclosporina.

Aunque el uso de los inhibidores de la calcineurina como inmunosupresores para prevenir el rechazo a trasplantes constituyó un avance farmacológico importante, su uso está limitado por sus efectos adversos. Ambos fármacos inducen nefrotoxicidad y neurotoxicidad (con mayor frecuencia observados con el tacrolimús), aunque estos efectos parecen no estar relacionados con la inhibición de la calcineurina. También pueden producir hepatotoxicidad.

Inhibidores del blanco de rapamicina

El fármaco sirolimús es un macrólido, al igual que el tacrolimus. Fue aislado por investigadores brasileños a partir de una especie de *Streptomyces* obtenida en la Isla de Pascua. El sirolimús forma un

booksmedicos.org

complejo inmunosupresor con la proteína intracelular FKBP12. Este complejo bloquea en específico la activación de la cinasa mTOR (del inglés *Mammalian Target of Rapamycin*). La inhibición de mTOR impide, en células T estimuladas, la activación de vías que se requieren para la progresión de la fase G_1 a la fase S del ciclo celular. Por ejemplo, impide la degradación de la proteína inhibidora de cinasas Kip1 ($p27^{kip}$), la cual regula negativamente las CDK (del inglés *Cyclin-Dependent Kinase*, o cinasas dependientes de ciclina) 2 y 6. Sus efectos adversos incluyen fiebre, anemia y síndrome de fuga capilar. Estos efectos pueden estar relacionados con la inducción de apoptosis en linfocitos T infiltrantes, con la consecuente liberación de mediadores de la inflamación.

Fármacos antiinflamatorios no esteroides y glucocorticoides

La inflamación crónica está relacionada con la patogénesis de diversas enfermedades en las que se presenta una expresión anormal de citocinas y quimiocinas por células del sistema inmunológico y células no inmunológicas. El daño celular asociado a la inflamación crónica se genera por el reclutamiento de leucocitos (los cuales liberan enzimas lisosomales), así como por la liberación de fosfolípidos membranales por la activación de la fosfolipasa A_2 (PLA_2) y la consecuente producción local de metabolitos de ácido araquidónico, los cuales son quimiotácticos, afectan la permeabilidad vascular o producen contracción en los músculos lisos.

En aquellos sujetos que padecen inflamación crónica, se administra un tratamiento farmacológico cuyo objetivo es disminuir los síntomas y mantener la función tisular, lo mismo que detener o retrasar el daño que genera la inflamación. Existen dos grupos principales de fármacos antiinflamatorios: los no esteroides y los glucocorticoides. Aunque sus aplicaciones terapéuticas se traslapan, estos grupos tienen diferencias claras en sus mecanismos de acción, propiedades farmacocinéticas y perfil toxicológico.

Antiinflamatorios no esteroides

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) pueden utilizarse tanto para trastornos inflamatorios agudos como crónicos. Su mecanismo de acción principal consiste en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), responsable de la oxidación del ácido araquidónico, esencial para generar metabolitos bioactivos. Existen dos isoformas de COX, las cuales comparten características estructurales, actividad catalítica y localización celular. La isoforma COX-1 se expresa en la mayoría de las células, mientras que la COX-2 tiene una baja expresión en condiciones basales, pero aumenta de modo considerable durante procesos inflamatorios, por lo que se piensa que su inhibición es más relevante para producir efectos antiinflamatorios. Ambas isoformas de COX catalizan la oxidación del ácido araquidónico para formar las prostaglandinas (PG) G_2 y H_2. A su vez, estas moléculas (que son químicamente inestables) sirven de sustrato para la formación de PGE_2, PGI_2, PGD_2, $PGF_{2\alpha}$ y tromboxano $(TX)A_2$. Estos mediadores bioactivos activan receptores a prostanoides, con lo que regulan el proceso inflamatorio.

La PGE_2 es la prostaglandina con mayor capacidad de inducción de respuesta inflamatoria. Provoca vasodilatación, puede inducir constricción o dilatación de músculos lisos bronquiales o gastrointestinales según el subtipo específico de receptores con los que interactúe, incrementa la secreción de moco gástrico, y además inhibe la liberación de neurotransmisores. La PGI_2 y PGD_2 causan vasodilatación, inhiben la agregación plaquetaria y pueden tener efecto en tejidos específicos, como la relajación del músculo liso en el útero y el tracto gastrointestinal (PGD_2) o la liberación de renina y la consecuente natriuresis (PGI_2). El efecto proinflamatorio de las prostaglandinas sinergiza con el de otros mediadores como la histamina o la bradicinina.

Entre los AINE más utilizados se incluyen el ácido acetilsalicílico (ASA), ibuprofeno, naproxeno, indometacina, piroxicam y diclofenaco. La mayoría de los AINE son inhibidores reversibles de la COX-1, con excepción del ASA, el cual acetila la enzima de manera irreversible, por lo que sus efectos son más prolongados. Aunque casi todos los AINE pueden inhibir la COX-2, lo hacen con una afinidad y cinética diferentes, pues hay ligeras diferencias en su estructura química. Estas propiedades han permitido el desarrollo de fármacos que son más selectivos para la COX-2, como los coxibs (celecoxib y etoricoxib).

La inhibición de la COX genera los siguientes efectos:

a) Al inhibir la síntesis de PGE_2 y prostaciclina se reduce la vasodilatación y el edema. En contraste, la acumulación de células inflamatorias no se reduce directamente.

booksmedicos.org

b) Las prostaglandinas sensibilizan las terminaciones nerviosas nociceptivas a la acción de mediadores liberados en los procesos inflamatorios, como bradicinina o serotonina, por lo que los AINE también tienen un efecto analgésico.
c) La liberación de IL-1 produce la generación de prostaglandinas en el SNC, lo cual provoca fiebre al modificar el punto de control hipotalámico de la temperatura corporal; este proceso también es bloqueado por los AINE.

Otros mecanismos de acción de los AINE incluyen la inhibición de la expresión del factor de transcripción NF-κB (p. ej., el ASA), o la reducción del daño tisular generado por la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), como el sulindaco, cuyas propiedades químicas le permiten reaccionar con rapidez con dichas especies.

Uso de AINE en enfermedades con componente inflamatorio

Los AINE se administran en enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, para reducir el dolor y la tumefacción de las articulaciones. Debido a que no alteran la evolución de la enfermedad, no deben administrarse solos. Por lo general se combinan con fármacos denominados agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad, que tienen otros mecanismos de acción y que retrasan la evolución del cuadro. Algunos de éstos son las sales de oro, la hidroxicloroquina, la D-penicilamina e incluso el metotrexato y la ciclosporina A. Hay diferencias en la potencia de los fármacos de este grupo para tratar enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, el diclofenaco es más potente que la indometacina o el naproxeno para el tratamiento prolongado de la artritis reumatoide y la espondilitis alquilosante. En contraste, el paracetamol (miembro también de este grupo que tiene efectos antipiréticos y analgésicos) presenta una actividad antiinflamatoria pobre, por lo que su administración a pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas no ofrece beneficios clínicos.

En general, los AINE son fármacos con buen margen de seguridad. Sin embargo, presentan algunos efectos adversos claramente asociados con su uso, por lo que deben administrarse de manera cautelosa a pacientes con enfermedades concomitantes o con susceptibilidad incrementada a dichos efectos. La inhibición de la síntesis de la PGE_2 y la $PGF_{2\alpha}$ inhiben la secreción de moco en el tracto gastrointestinal y acrecienta la secreción gástrica de ácido, por lo que los AINE aumentan el riesgo de desarrollar gastritis y úlceras gástricas. Además, la disminución en la síntesis de PG puede ocasionar retención de agua y sodio, lo cual causa edema e hiperpotasiemia, así como nefritis intersticial (excepto con el ASA).

Cuando se inició la comercialización de los inhibidores selectivos de la COX-2 se pensaba que tendrían menos efectos adversos; no obstante, a la fecha se sabe que aumentan el riesgo de infarto y de accidentes cerebrovasculares, por lo que se recomienda su aplicación en dosis bajas y por corto plazo.

Glucocorticoides

La corteza suprarrenal sintetiza dos clases de compuestos derivados del colesterol: los mineralocorticoides y los glucocorticoides. Los mineralocorticoides, como la aldosterona, controlan la homeostasis de electrolitos en el organismo. Los glucocorticoides, entre otras actividades, son potentes supresores de la respuesta inmunológica. Los glucocorticoides, dada su naturaleza química, son capaces de atravesar las membranas celulares para interactuar con receptores intracelulares de la superfamilia de receptores nucleares. La unión del fármaco al receptor provoca: a) el desplazamiento de proteínas represoras unidas al receptor, b) la translocación del complejo al núcleo y c) la exposición de dominios estructurales conocidos como *dedos de zinc*, que median la interacción directa del complejo con el DNA en secuencias específicas (elementos de respuesta), controlando así la expresión de diversos genes (véase la Figura 29-1A).

Un segundo mecanismo de acción implica la regulación de la acetilación de histonas en regiones específicas del DNA mediante la formación de complejos con enzimas nucleares que controlan este proceso. Los cambios en la acetilación de histonas afectan la capacidad de otros factores de transcripción, como AP-1 y NF-κB, para controlar la expresión de genes que codifican para factores proinflamatorios. Estos cambios en la expresión de proteínas son responsables de los efectos de los glucocorticoides. Por ejemplo, la proteína lipocortina inhibe la PLA_2, por lo que la inhibición de su síntesis causada por glucocorticoides bloquea la liberación de ácido araquidónico y la síntesis de PG y leucotrienos. Otros efectos incluyen la reducción en la síntesis de diversas citocinas proinflamatorias, la síntesis de proteínas del complemento, la síntesis de moléculas de adhesión que promueven la extravasación, y la expansión clonal de células B y T. De lo anterior se desprende que los glucocorticoides inhiben lo mismo la respuesta humoral que la celular.

Entre los fármacos esteroides de uso clínico se encuentra un grupo que puede activar tanto receptores a glucocorticoides como receptores a

booksmedicos.org

mineralocorticoides. Las diferencias entre esos fármacos radican sobre todo en las concentraciones a la que activan uno u otro receptor (su potencia farmacológica) y la duración de sus efectos por sus propiedades farmacocinéticas. Aquellos fármacos que tienen mayor potencia glucocorticoide, como la prednisona y sus derivados, pueden emplearse como inmunosupresores o antiinflamatorios. Un segundo grupo, que incluye a la dexametasona y la betametasona, carece por completo de actividad mineralocorticoide.

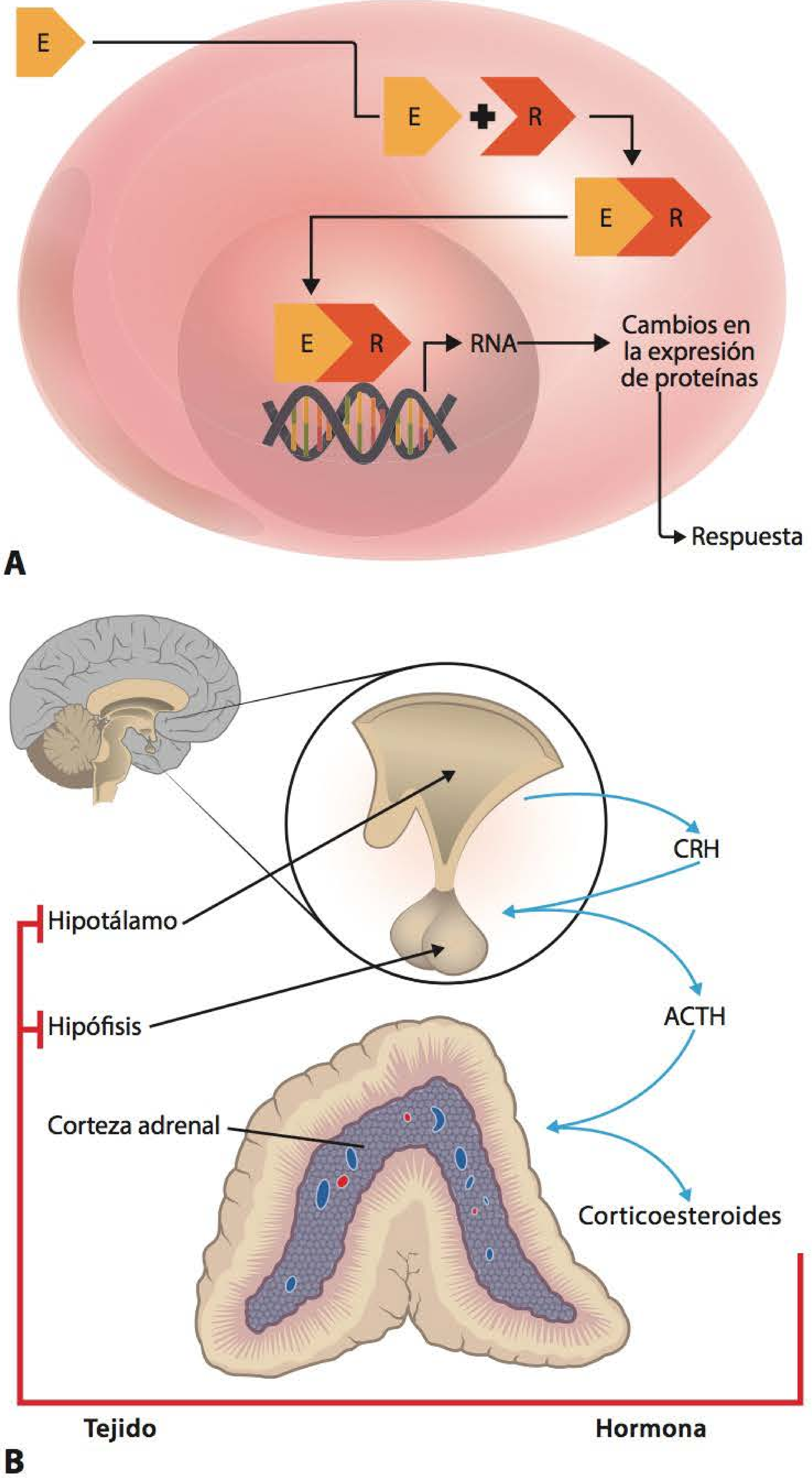


Figura 29-1. Los glucocorticoides son inmunosupresores
A. El mecanismo de acción de estos fármacos esteroides (E) está mediado por la activación de receptores intracelulares (R) que regulan la transcripción génica. **B.** Los glucocorticoides inhiben la liberación de CRH desde el hipotálamo y de ACTH desde la hipófisis por retroalimentación negativa.

Los glucocorticoides se emplean en combinación con otros inmunosupresores para reducir la probabilidad de rechazo en trasplantes; también se administran en fenómenos alérgicos y enfermedades inflamatorias como dermatitis o artritis reumatoide. Por ejemplo, la prednisolona es efectiva en pacientes con recaídas de artritis reumatoide y disminuye de manera parcial la progresión de la enfermedad. Este mismo fármaco ha demostrado efectividad para disminuir el prurito en cuadros de dermatitis y minimizar los síntomas clínicos en la bronquitis alérgica. Hay preparaciones farmacéuticas disponibles de corticoesteroides para uso tópico, lo cual permite su empleo en enfermedades inflamatorias de la piel, los ojos y los oídos.

La administración exógena de corticoesteroides conlleva el riesgo de producir efectos adversos graves; éstos aumentan si los fármacos se administran de forma recurrente. El uso de glucocorticoides produce, por un mecanismo de retroalimentación negativa, supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (véase la Figura 29-1B). En exposiciones prolongadas, pueden generar síndrome de Cushing, caracterizado por poliuria, polidipsia, alopecia bilateral simétrica, atrofia muscular, redistribución de la grasa corporal y un incremento de la susceptibilidad a infecciones. Por lo tanto, su uso recurrente está contraindicado en pacientes en los que es posible la reactivación de infecciones. Los glucocorticoides también potencian el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales debido al consumo de AINE.

FÁRMACOS EMPLEADOS EN EL CONTROL DE ALERGIAS

Las respuestas alérgicas se distinguen por generar una respuesta inmunológica hipersensible en la población susceptible a antígenos ubicuos que por lo regular son inocuos. En las últimas décadas la incidencia de estas enfermedades (entre las que se incluyen el asma, la rinitis alérgica, la dermatitis atópica y las alergias alimenticias) ha tenido un aumento notable, en especial en los países desarrollados. Aunque en la etiología de las alergias se sabe que influyen tanto los factores genéticos como los ambientales, el aumento en la frecuencia se ha asociado también al estilo de vida occidental.

booksmedicos.org

En las enfermedades alérgicas, la respuesta del sistema inmunológico contra el alérgeno se clasifica como hipersensibilidad tipo I. El complejo alérgeno-IgE activa a los mastocitos, basófilos y eosinófilos e induce una respuesta inflamatoria caracterizada por el reclutamiento de células efectoras, como linfocitos TH2 y eosinófilos. Estas células participan sosteniendo y retroalimentando la respuesta inflamatoria de los mastocitos mediante la producción de factores solubles y mediadores químicos, entre otros, la histamina.

Fármacos antialérgicos

Los fármacos desarrollados para el tratamiento de las alergias han sido dirigidos principalmente a minimizar los efectos negativos de la reacción inflamatoria que se presentan en estos padecimientos. Entre éstos, se ha hecho uso de fármacos esteroides como los glucocorticoesteroides. En la década de 1960, Roger Altounyan introdujo como tratamiento para el asma el compuesto no-esteroide cromoglicato de sodio (cromolin sódico). Veinte años más tarde otro fármaco de naturaleza similar, denominado nedocromil sódico, surgió como alternativa antialérgica. A pesar de que no se conoce el mecanismo preciso de acción de estos compuestos (llamados cromonas), se ha demostrado que poseen la capacidad de inhibir la liberación de histamina proveniente de los mastocitos, y que pueden bloquear de modo parcial la liberación de otros mediadores (prostaciclinas y leucotrienos) en estas células. En la búsqueda de un blanco celular específico para estos fármacos, se ha demostrado que las cromonas pueden actuar como agonistas del receptor acoplado a proteínas G35 (GPR35), el cual se sobreexpresa en mastocitos, eosinófilos y basófilos después de que son estimulados por medio de los receptores FcεRI sensibilizados con IgE. Estos compuestos también pueden afectar el flujo de cloruro en las células nerviosas sensoriales, lo cual lleva a una despolarización de la membrana y a la generación de potenciales de acción que desencadenan en la liberación de neuropéptidos que favorecen la broncoconstricción.

Otro grupo de fármacos importante para el tratamiento de alergias son los antagonistas de los receptores de histamina (antihistamínicos). La histamina, conocida desde la década de 1920, es un compuesto derivado de la H-histidina. Su síntesis y secreción se llevan a cabo sobre todo por basófilos y mastocitos; no obstante, también pueden producirla otras estirpes celulares, por ejemplo neuronas y células del linaje hematopoyético. Los efectos de la histamina están mediados por la unión a sus receptores. Éstos pertenecen a la familia de receptores que contienen siete dominios transmembranales y están acoplados a proteínas G. A la fecha se han reportado cuatro subtipos de receptores a histamina: H_1, H_2, H_3 y H_4. El blanco de los primeros antagonistas empleados como antihistamínicos fueron los receptores H_1; sin embargo, al no ser del todo selectivos, esos antihistamínicos ocasionaron efectos secundarios que afectaban el sistema nervioso central (SNC), pues atravesaban la barrera hematoencefálica. Lo anterior llevó al desarrollo de antagonistas del receptor H_1 de segunda y tercera generaciones ; estos últimos tienen permeabilidad reducida al SNC y mayor especificidad.

Las funciones de receptores H_2 y H_3 no se asocian con las reacciones alérgicas. El H_2 controla la secreción de ácidos gástricos, por lo que sus antagonistas son efectivos para el tratamiento de úlcera péptica. Los receptores H_3 se asocian a desórdenes del SNC. En contraste, los receptores H_4 sí participan en la respuesta inmunológica. Estos receptores se expresan en gran número de células del linaje hematopoyético y células del sistema inmunológico. La estimulación de estos receptores regula la liberación de citocinas por los linfocitos T $CD8^+$ y participa en la quimiotaxis de mastocitos, neutrófilos, eosinófilos y células dendríticas. Los antagonistas experimentales de este tipo de receptores, como el JNJ7777120, podrían ser útiles para el tratamiento de algunas enfermedades alérgicas (en particular el asma) y de enfermedades autoinmunes.

Inmunoterapia alérgeno-específica

La inmunoterapia contra alérgenos consiste en administrar repetidas veces extractos de los alérgenos responsables de la enfermedad con la finalidad de reducir los síntomas mediante la exposición repetida al antígeno. Los mecanismos por los que la inmunoterapia contra alérgenos proporciona tolerancia clínica e inmunológica son diversos: a) promueve cambios en el perfil de células B y T de memoria específicas para el antígeno; b) estimula la síntesis de anticuerpos específicos de isotipos que son menos inflamatorios, y c) disminuye la activación, migración y degranulación de células efectoras, incluidos mastocitos, basófilos y eosinófilos. De esta manera se puede inducir una tolerancia clínica e inmunológica a largo plazo.

En la actualidad, los avances en la biotecnología han permitido la caracterización y producción de numerosos alérgenos recombinantes, entre éstos los alérgenos provenientes de ácaros, caspa de animales,

booksmedicos.org

polen, insectos, hongos y alimentos. Sin duda, alcanzar una mejor comprensión de los mecanismos que producen las alergias permitirá orientar con mayor certeza la inmunoterapia. Aunque existen muchos alérgenos identificados y está disponible una batería de pruebas para su diagnóstico, aún se requieren avances adicionales en la identificación de nuevos alérgenos y nuevos biomarcadores, lo cual podría dirigir novedosas estrategias terapéuticas.

VACUNAS

Pasado y presente de la vacunación

El término vacuna deriva del latín *vacca* y se acuñó a finales del siglo XVIII, cuando el inglés Edward Jenner, con la finalidad de prevenir la enfermedad de la viruela humana, empleó preparaciones provenientes de la viruela de las vacas (vacunas) para administrarlas en individuos sanos. La vacunación se extendió gracias a Louis Pasteur, quien aplicó y generalizó esta práctica al inmunizar con otros agentes de importancia clínica veterinaria y humana, lo que dio como resultado el desarrollo de nuevas vacunas.

Pasteur demostró que la infectividad o virulencia de un organismo patógeno podría reducirse al exponerlo a condiciones adversas, o bien al hacer pases sucesivos de los cultivos de estos organismos, lo que hoy se conoce como proceso de atenuación. La generación de organismos atenuados permitió conferir protección sin causar enfermedad. Esto llevó al desarrollo de vacunas vivas atenuadas; por ejemplo, las vacunas contra el cólera de los pollos, el ántrax en el ganado y la rabia.

En la primera mitad del siglo XX se retomó el uso de vacunas vivas, entre éstas las que actúan contra la tuberculosis (el bacilo de Calmette y Guérin, BCG, derivado de *Mycobacterium bovis*) y contra la fiebre amarilla (el virus atenuado 17D). A mediados de ese siglo, la primera generación de vacunas consiguió el control de muchos de los patógenos considerados letales hasta ese tiempo. Como resultado de la puesta en marcha de los programas de vacunación establecidos por diversos gobiernos en todo el mundo, se redujo de manera importante la incidencia de numerosas enfermedades infecciosas, entre otras el tétanos, la difteria, el sarampión, la poliomielitis, la tos ferina, las paperas y la rubéola. El desarrollo de vacunas tuvo un repunte muy significativo gracias a los avances de técnicas e implementaciones metodológicas que incluyen el cultivo de virus *in vitro* y en embriones animales; resultado de ello fueron las vacunas contra el poliovirus y los virus del sarampión, las paperas y la rubéola. El mayor logro de la vacunación en el ámbito global tuvo lugar en la década de 1970 cuando por fin se alcanzó la erradicación de la viruela en todo el mundo (Figura 29-2).

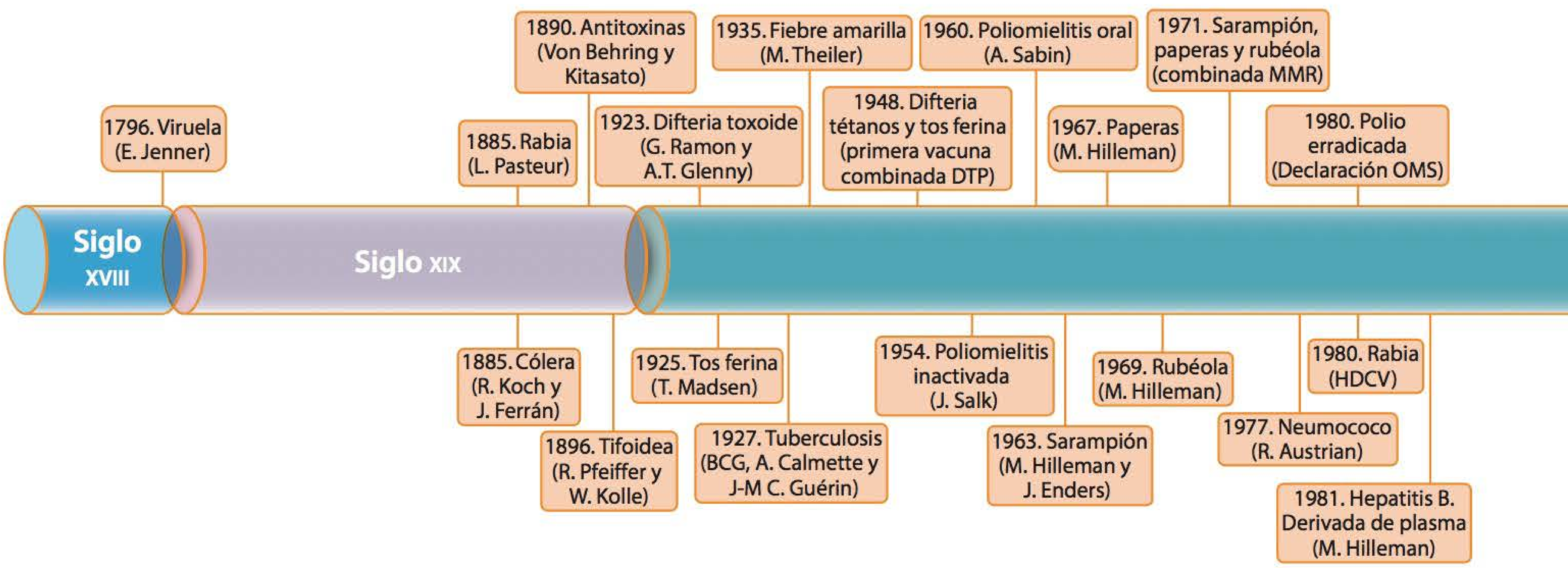


Figura 29-2. Línea de tiempo del desarrollo de las vacunas
La mayoría de las vacunas disponibles se desarrollaron en el siglo XX.

booksmedicos.org

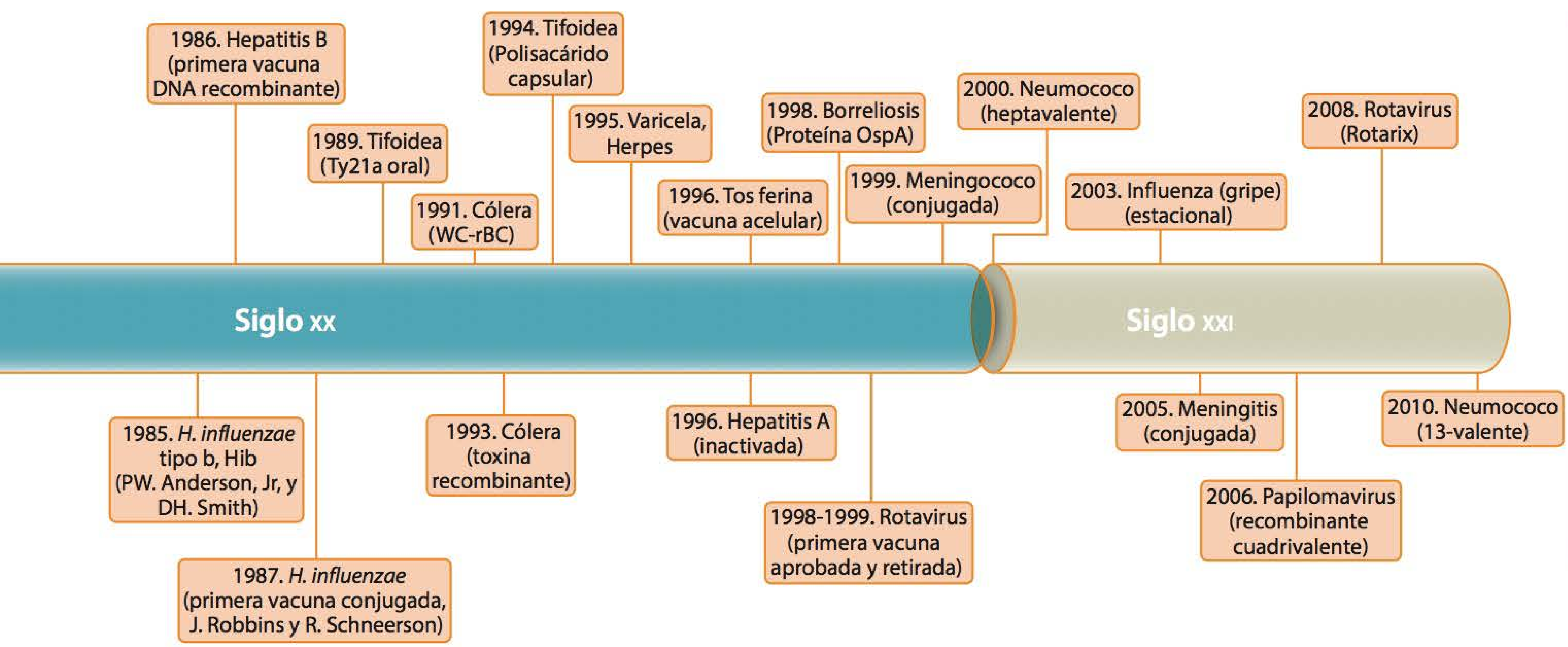
De modo paralelo, se intensificó la búsqueda de los mecanismos que confieren inmunidad, con lo que surgieron evidencias de que no todos los componentes de un microorganismo son esenciales para generar protección. El descubrimiento de aquellos componentes relevantes para la inmunidad introdujo el concepto de vacunas de subunidades (Tabla 29-1). Este concepto se reforzó con el descubrimiento de las toxinas bacterianas, la producción de antitoxinas y el desarrollo de sueros hiperinmunes que contienen anticuerpos que neutralizan las toxinas y la replicación bacteriana.

En la obtención de las vacunas de subunidades se han empleado métodos muy diversos. Alexander Glenny y Barbara Hopkins desarrollaron los primeros toxoides, los cuales se consiguen al someter la toxina diftérica a la acción de la formalina, con lo que se reduce su toxicidad.

Una nueva generación de vacunas (producidas en la década de 1980 con el impulso que dio la tecnología del DNA recombinante y la manipulación de las proteínas), incluye la primera vacuna recombinante contra la hepatitis B. En estas nuevas vacunas se consiguió mejorar de manera significativa la inmunogenicidad gracias a la conjugación de proteínas con polisacáridos derivados de las cápsulas bacterianas; los polisacáridos por sí mismos ya habían demostrado ser inmunogénicos y útiles para vacunación, como sucedió con los de la cápsula de *Haemophilus influenzae* tipo B y la de algunos neumococos. Recientemente, la generación de partículas semejantes a virus apoyada en la ingeniería genética ha permitido el desarrollo de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH).

El desarrollo de adyuvantes más eficientes ha contribuido a la mejora de la respuesta inmunológica inducida por las vacunas. Por ejemplo, los agonistas del TLR-4 se han empleado en preparaciones de vacunas contra el VPH. Aunque las vacunas desarrolladas hasta el momento son de tipo inmunoprofiláctico, es posible que en el futuro se empleen con fines terapéuticos, por ejemplo para el tratamiento del cáncer.

El desarrollo de nuevas vacunas más efectivas y más seguras requiere aumentar nuestro conocimiento acerca de los mecanismos por los que el sistema inmunológico responde ante una infección particular para aplicarlos en estrategias que abatan la virulencia. Por ejemplo, la vacunología reversa y la biología estructural proporcionarán apoyos significativos en la definición de antígenos efectivos, mientras que la biología de sistemas favorecerá nuestra comprensión de cómo los cambios en la expresión de genes específicos correlacionan con una respuesta inmunológica protectora.



booksmedicos.org

Tabla 29-1. Clasificación de los tipos de vacunas de acuerdo con su naturaleza

Tipo de vacuna	Enfermedad o infección contra la que fue desarrollada
Viva, atenuada	• Tuberculosis (*Mycobacterium bovis*, BCG) • Fiebre amarilla • Sarampión, paperas, rubéola (vacuna combinada) • Poliomielitis • Varicela, herpes • Encefalitis japonesa B • Influenza • Rotavirus
Inactivada/muerta	• Poliomielitis • Hepatitis A • Rabia • Tos ferina (*Bordetella pertussis*) • Cólera (*Vibrio cholerae*) • Salmonelosis (*Salmonella typhi*)
Toxoide (toxina inactivada)	• Difteria/tétanos (inmunización combinada)
Subunidad/conjugada	• Hepatitis B • Influenza • *Haemophilus influenzae* tipo B • Cólera (toxina B recombinante) • Tos ferina • Borreliosis • Neumococo (polisacáridos) • Meningococo (polisacáridos) • Virus del papiloma humano (vacuna bivalente o multivalente)

Preparaciones farmacológicas de anticuerpos

Las inmunoglobulinas han tenido un uso inmunoterapéutico desde hace más de cien años. Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato introdujeron, en 1890, la terapia del suero al demostrar que la transferencia de sueros hiperinmunes podría conferir de manera pasiva inmunidad contra la difteria y el tétanos. Estos sueros constituyeron las primeras antitoxinas obtenidas a partir del suero de animales inmunizados. Debido a los efectos secundarios, como la reacción anafiláctica asociada con la administración de suero inmune heterólogo, Behring desarrolló métodos enzimáticos que mejoraron la tolerancia al suero mediante un tratamiento enzimático y, a su vez, métodos que permitieron concentrar la fracción de antitoxina sin que perdiera sus propiedades protectoras. En los siguientes 50 años, la transferencia del suero se empleó con éxito como tratamiento antimicrobiano contra infecciones bacterianas, entre las que se encuentran neumonía, meningitis e infecciones por estreptococos. El descubrimiento de los antibióticos limitó de manera significativa el uso de la terapia del suero, excepto en aquellas enfermedades para las que no había otras alternativas. Incluso hoy en día el tratamiento de pacientes infectados con el virus del ébola requiere el uso de sueros obtenidos de pacientes en remisión.

La necesidad de enriquecer la fracción que contenía las antitoxinas llevó a la obtención de preparaciones más puras y en 1940 se consiguió la producción a gran escala de la primera inmunoglobulina G (IgG) humana por E. J. Cohn y colaboradores. Cohn y Oncley utilizaron precipitaciones seriadas del suero aplicando variaciones de pH, fuerza iónica, temperatura y diferentes concentraciones de etanol para separar el plasma en distintas fracciones que incluían sustancias proteínicas, entre éstas la fracción II de Cohn (conocida también como la fracción de gammaglobulina), la cual contenía cerca de 97% de IgG y en muy baja cantidad IgM, IgA y otras proteínas. En 1944, la introducción de preparaciones de inmunoglobulinas humanas en el tratamiento y protección contra el sarampión logró vencer los problemas de la

booksmedicos.org

enfermedad del suero (reacción anafiláctica por inmunización con suero heterólogo).

En la actualidad, se siguen utilizando preparaciones de anticuerpos que reúnen una mezcla de inmunoglobulinas provenientes de plasma de varios individuos, ya sea inmunizados o naturalmente expuestos. Su uso en la inmunoterapia pasiva proporciona anticuerpos para tratar alguna inmunodeficiencia e infecciones, por ejemplo la del tétanos por *Clostridium tetani* o la rabia. También se emplean como antivenenos cuando se administran al individuo de inmediato después de haber sido mordido por una serpiente venenosa, o tras la picadura de algún organismo que inocule un veneno o toxina.

Producción de las preparaciones de anticuerpos con fines terapéuticos

A pesar del éxito terapéutico obtenido con la fracción de gammaglobulina, su producción y distribución masivas presentaban dos principales desventajas: a) debido a su formulación, las inmunoglobulinas tienden a agregarse durante el almacenamiento o bien a fragmentarse, con lo que se reduce su actividad biológica y b) se administraban de forma intramuscular, lo que limitaba el volumen que podía ser administrado y reducía su biodisponibilidad: el efecto no era inmediato pues se alcanzaba el máximo nivel en suero después de 24 horas; además, la administración causaba mucho dolor en el sitio de inyección. Cuando se cambió la ruta de administración hacia una vía intravenosa (i.v.), las preparaciones ocasionaron reacciones adversas e incluso fatales, lo que se atribuyó a la presencia de los agregados. En la actualidad se sabe que los agregados de anticuerpos interactúan con el sistema del complemento, en particular con el C1 que activa la vía clásica, lo que ocasiona la generación de las anafilatoxinas C3a y C5a.

En la década de 1970 se realizaron mejoras en la manufactura de las preparaciones de inmunoglobulinas para ser administradas por vía intravenosa. Aunque no tuvieron éxito, comenzaron un proceso de mejora continua de la obtención. Las preparaciones de entonces provenían del fraccionamiento del plasma mediante la precipitación con alcohol seguida de la digestión con proteasas como tripsina, plasmina y pepsina. La preparación resultante incluía en especial sólo fragmentos de la inmunoglobulina que contenían la región bivalente $F(ab')_2$, pero no contenían la región Fc, lo cual es esencial para las actividades biológicas mediadas por los anticuerpos. Además, la vida media de estas proteínas resultó muy corta (24 horas o menos) y por lo tanto las preparaciones no eran adecuadas para aplicarlas con fines terapéuticos. Los métodos actuales de manufactura de preparaciones de inmunoglobulinas para la administración intravenosa generan proteínas nativas funcionalmente intactas con una distribución casi normal de las subclases de IgG y tienen una vida media fisiológica. Éstas provienen de gran número de donadores y son purificadas, tratadas y filtradas en extremo para asegurar la eliminación e inactivación de virus. También se validan mediante ensayos que demuestran una buena reproducibilidad, con lo que se garantiza su eficacia y seguridad.

Efectos y aplicaciones de las preparaciones de anticuerpos

Las preparaciones de inmunoglobulinas tienen como finalidad neutralizar los antígenos y estimular la respuesta inmunológica. La función primaria de un anticuerpo es unir un antígeno, por lo que esta unión puede tener un efecto directo, como neutralizar una toxina o neutralizar un virus, con lo que previene que la célula sea infectada. Otros efectos de la unión antígeno-anticuerpo están asociados a funciones secundarias mediadas por la región Fc de la inmunoglobulina, como la interacción con moléculas de complemento, o bien la interacción con receptores de inmunoglobulinas presentes en las superficies de algunas células. Los anticuerpos pueden opsonizar una célula blanco para que ésta sea eliminada por las células con actividad citotóxica, por ejemplo las células NK o los linfocitos citotóxicos. A este mecanismo efector se le denomina citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés). En el caso de la interacción con complemento, el componente C1 (al unirse con la región Fc de la inmunoglobulina) activa la cascada de complemento que lleva a la lisis de la célula opsonizada, proceso llamado CDC (del inglés *Complement-Dependent Citotoxicity*, o citotoxicidad dependiente de complemento).

Según su uso, las preparaciones de inmunoglobulinas pueden dividirse en dos clases generales: las preparaciones normales y las preparaciones específicas. Las primeras se fabrican a partir de una mezcla de más de mil donaciones de plasma humano (se presume de individuos sanos) y por lo regular incluyen anticuerpos contra los virus de la hepatitis A, sarampión, paperas, entre otros, y promueven una protección inmediata que puede durar de 4 a 6 semanas. Las preparaciones de inmunoglobulinas específicas se obtienen a partir de pacientes convalecientes de una enfermedad en particular y son dirigidas contra

booksmedicos.org

patógenos como el virus de hepatitis B, *Clostridium tetani*, el virus de varicela zóster y el virus del ébola. Otro ejemplo de preparación específica efectiva es la inmunoglobulina policlonal contra el ántrax.

La terapia con inmunoglobulinas ha tenido éxito también en la prevención de eventos de sensibilización como la incompatibilidad del factor Rh (antígeno Rhesus D) entre una madre y su hijo, denominado isoinmunización materno fetal, o bien después de la transfusión sanguínea de donadores con eritrocitos positivos para RhD hacia receptores RhD negativos. La FDA (del inglés *Food and Drug Administration*, o Administración de Fármacos y Alimentos) ha aprobado la aplicación de inmunoglobulinas intravenosas para la prevención de la infección pediátrica por HIV y en la prevención de la enfermedad crónica de injerto contra huésped, que comúnmente se produce luego de un trasplante de médula ósea. También se ha aprobado su uso para la polineuropatía por desmielinización inflamatoria crónica, para la neuropatía motora multifocal, la sepsis neonatal, la neumonitis inducida por citomegalovirus, la enterocolitis rotaviral y los desórdenes inflamatorios. Otra aplicación importante de las preparaciones de inmunoglobulinas es la terapia de reemplazo en pacientes con deficiencias en la producción de anticuerpos. Se ha especulado que su uso podría tener un papel en la corrección de células disfuncionales del sistema inmunológico, lo que beneficiaría en el tratamiento de otras inmunodeficiencias y enfermedades autoinmunes.

Anticuerpos monoclonales terapéuticos

El procedimiento para desarrollar anticuerpos monoclonales (mAb) fue descrito, en 1975, por Georges Köhler y César Milstein. El descubrimiento les valió, junto con Niels Jerne, el premio Nobel de Medicina en 1984. La tecnología que desarrollaron ha permitido generar mAb contra prácticamente cualquier antígeno. Desde su descubrimiento, se intentó utilizar los mAb para desarrollar terapias. En 1986, la FDA aprobó el primer mAb, el muromonab (antiCD3) para su uso en el tratamiento del rechazo agudo a trasplante. Sin embargo, los primeros mAb con fines terapéuticos eran de origen murino, por lo que su empleo estuvo limitado por diversos problemas; por ejemplo, eran reconocidos como xenoantígenos y, además, los anticuerpos de ratón tienen afinidad reducida para unirse a los receptores presentes en células humanas, evento que es crucial para que los mAb muestren eficacia terapéutica.

A mediados de la década de 1990, la clonación de los genes que codifican para IgG humanas permitió: a) el uso de vectores de expresión eucariontes, y b) la modificación de los genes por mutagénesis o recombinación para comenzar con la ingeniería de anticuerpos. Al día de hoy, los mAb que se utilizan clínicamente son en su mayoría quiméricos o humanizados, lo cual quiere decir que las fracciones variables de las cadenas ligeras y pesadas son de ratón, mientras que las fracciones constantes son humanas. Estos anticuerpos son poco inmunogénicos, ya que la mayor parte de la molécula es humana (cerca de 70% para mAb quiméricos y hasta 90% para mAb humanizados) e interactúan de manera eficiente con receptores para Fc pues no existe la barrera interespecie. Por último, se han desarrollado mAb que son 100% humanos, lo que desaparece casi por completo la posibilidad de que sean inmunogénicos (Figura 29-3). También se utilizan con fines terapéuticos sólo las fracciones Fab cuando la fracción Fc no es esencial para el efecto terapéutico, como el bloqueo y la neutralización.

Usos clínicos de los anticuerpos monoclonales

Para el año 2014, la FDA y/o la EMA (del inglés *European Medicines Agency*, o Agencia Europea de Medicamentos) habían aprobado más de 20 anticuerpos monoclonales para su comercialización y uso en los humanos. La Tabla 29-2 los incluye todos en orden cronológico de aprobación. Los siguientes anticuerpos monoclonales destacan tanto por las ventajas que ofrecen al paciente en enfermedades en las que otras opciones terapéuticas son limitadas o inefectivas como por sus ventas: los α-TNF-α infliximab (Remicade®) y adalimumab (Humira®); el α-HER2 trastuzumab (Herceptin®); el α-VEGFA bevacizumab (Avastin®), y el α-CD20 rituximab (Rituxan®). En los siguientes apartados se exponen sus características.

Infliximab y adalimumab

El infliximab y el adalimumab son anticuerpos dirigidos en específico contra el TNF-α. Se utilizan para tratar la artritis reumatoide, una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por una inflamación crónica en la sinovial articular, asociada con la degradación de cartílago y la erosión de hueso yuxtaarticular. La inflamación es inducida por la proliferación masiva de células que conforman el tejido sinovial, la producción de citocinas proinflamatorias (entre éstas TNF-α, quimiocinas y factores de crecimiento) y la infiltración de células como linfocitos, células plasmáticas y leucocitos polimorfonucleares,

booksmedicos.org

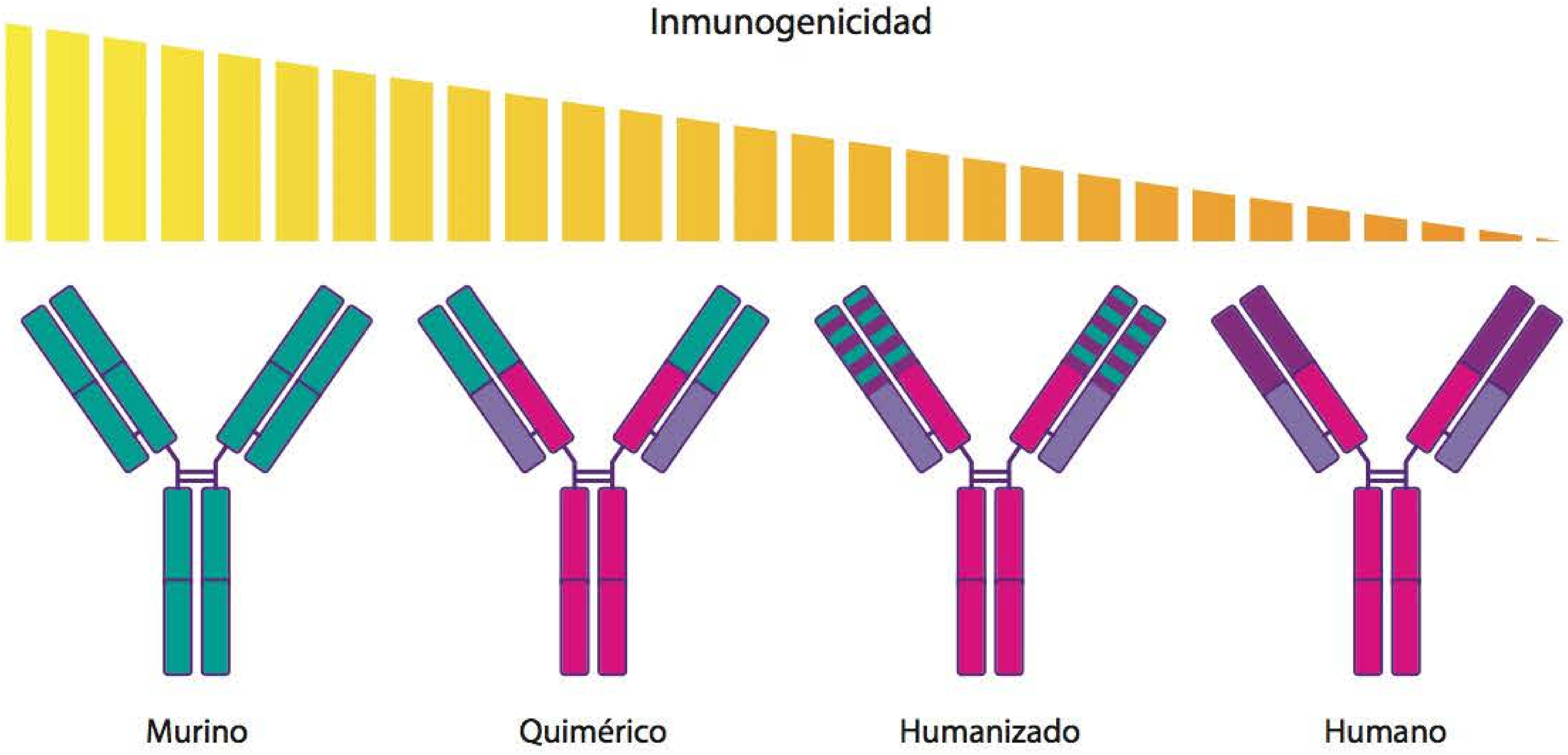


Figura 29-3. Diferencias estructurales entre los anticuerpos de uso clínico y asociación con su inmunogenicidad
En los anticuerpos humanizados sólo las regiones que se unen al antígeno son murinas, por lo que son menos inmunogénicos.

y produce la destrucción progresiva de las articulaciones. El TNF-α promueve el avance de la patología mediante: a) la inducción de citocinas proinflamatorias, por ejemplo la IL-1 e IL-6; b) el aumento de la permeabilidad vascular y en la expresión de moléculas de adhesión en células del endotelio vascular; c) el aumento en la migración leucocitaria por la expresión de moléculas de adhesión en leucocitos, y d) la activación de neutrófilos y eosinófilos.

El infliximab es un mAb quimérico compuesto por la región constante de la IgG1 humana, mientras que el adalimumab es un mAb humanizado compuesto por las regiones constante y variable de la IgG1 humana. Los mAb infliximab y adalimumab neutralizan la actividad biológica del TNF-α por unión de alta afinidad a las formas solubles y transmembranales del TNF-α, inhibiendo así la unión con sus receptores. En contraste, los fármacos no neutralizan al TNF-β. Los anticuerpos inhiben la actividad funcional del TNF-α en una amplia variedad de bioensayos *in vitro* al emplear fibroblastos, neutrófilos, linfocitos T o B, y células endoteliales o epiteliales humanas. En modelos de artritis reumatoide, el tratamiento con los anticuerpos reduce la infiltración de las células inflamatorias a las articulaciones, lo mismo que la expresión de moléculas que median la adhesión celular (como ICAM-1 y VCAM-1), la quimiotaxis y la degradación del tejido (Figura 29-4).

Ensayos clínicos independientes para cada fármaco han demostrado que de 40 a 50% de pacientes con artritis reumatoide muestran una mejoría significativa en el *score* clínico del Colegio Americano de Reumatología tras recibir alguno de estos anticuerpos.

El infliximab y el adalimumab se emplean para tratar la enfermedad de Crohn y la psoriasis, patologías en las que hay una respuesta celular tipo TH1 y un componente inflamatorio mediado por el TNF-α. No obstante, su uso en la enfermedad de Crohn se recomienda en los pacientes que no responden al tratamiento con inmunosupresores y corticoesteroides (cerca de 1/3 del total) y en la psoriasis sólo se aplica en fases graves de la enfermedad, pues las fases moderadas por lo regular responden bien a los AINE.

Trastuzumab

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, el cual (por medio de ingeniería genética) se formó con la inserción de las regiones determinantes de complementariedad (CDR) a una IgG1 humana. El trastuzumab reconoce al receptor 2 a factor de crecimiento epidermal (HER-2). El HER-2 es un receptor de superficie del tipo tirosina-cinasa que pertenece a la familia ErbB. La activación del HER-2 promueve la proliferación por la vía de MAPK y la sobrevivencia celular por la activación de la vía de PI3K. El receptor HER-2 se sobreexpresa en la superficie de algunas células transformadas y estimula la proliferación de las mismas. Además, es común que las células que sobreexpresan el HER-2 presenten

booksmedicos.org

Tabla 29-2. Anticuerpos monoclonales (mAb) aprobados para uso terapéutico*

Fármaco	Dirigido contra	Tipo	Principal aplicación
Abciximab	Integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb/IIIa)	IgG1 Fab quimérico	Prevención de coagulación sanguínea en angioplastias
Rituximab	CD20	IgG1 quimérico	Linfoma no Hodgkin
Basiliximab	Receptor de interleucina-2 (IL-2R)	IgG1 quimérico	Prevención del rechazo de trasplante de riñón
Palivizumab	Virus sincitial respiratorio (VSR)	IgG1 humanizado	Prevención de la infección sincitial de virus respiratorio
Infliximab	Factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α)	IgG1 quimérico	Enfermedad de Crohn
Trastuzumab	Receptor tipo 2 a factor de crecimiento epidérmico (HER-2)	IgG1 humanizado	Cáncer de mama
Alemtuzumab	CD52	IgG1 humanizado	Leucemia mieloide crónica
Adalimumab	TNF-α	IgG1 humanizado	Artritis reumatoide
Tositumomab-^{131}I	CD20	IgG2a murino	Linfoma no Hodgkin
Cetuximab	Receptor a factor de crecimiento epidermal (EGFR)	IgG1 humanizado	Cáncer colorrectal
Ibritumomab tiuxetan	CD20	IgG1 murino	Linfoma no Hodgkin
Omalizumab	IgE	IgG1 humanizado	Asma
Bevacizumab	Factor de crecimiento epidermal derivado de endotelio (VEGF)	IgG1 humanizado	Cáncer colorrectal
Natalizumab	Integrina α4	IgG4 humanizado	Esclerosis múltiple
Ranibizumab	VEGF	IgG1 Fab humanizado	Degeneración macular asociada con la edad
Panitumumab	EGFR	IgG2 humanizado	Cáncer colorrectal
Eculizumab	C5 del complemento	IgG2/4 humanizado	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Certolizumab pegol	TNF-α	Fab, pegilado humanizado	Enfermedad de Crohn
Golimumab	TNF-α	IgG1 humanizado	Artritis reumatoide y psoriásica, espondilitis anquilosante
Canakinumab	Interleucina-1β (IL-1β)	IgG1 humanizado	Síndrome de Muckle-Wells
Catumaxomab	Molécula de adhesión epitelial (EPCAM) y CD3	mAb bioespecífico rata/ratón	Ascitis maligna
Ustekinumab	Interleucina-12 (IL-12) e interleucina-23 (IL-23)	IgG1 humanizado	Psoriasis
Tocilizumab	Receptor de interleucina-6 (IL-6R)	IgG1 humanizado	Artritis reumatoide
Ofatumumab	CD20	IgG1 humanizado	Leucemia linfocítica crónica
Denosumab	Ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANK-L)	IgG2 humanizado	Pérdida de hueso
Belimumab	Factor activador de células B (BAFF o BLyS)	IgG1 humanizado	Lupus eritematoso sistémico
Raibacumab	Antígeno protectivo (PA) de la toxina de *B. anthrasis*	IgG1 humanizado	Infección por ántrax
Ipilimumab	Antígeno-4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4)	IgG1 humanizado	Melanoma metastásico

*Las abreviaturas de los antígenos se conservan en inglés.

booksmedicos.org

secreción autocrina o paracrina de ligandos, lo que les brinda ventajas de proliferación. Por ejemplo, entre 15 y 30% de los tumores de mama presentan una sobreexpresión del receptor HER-2.

El trastuzumab se une al receptor en un subdominio II rico en cisteína del dominio extracelular, muy cercano a la región transmembranal. La unión del anticuerpo al receptor tiene las siguientes consecuencias asociadas con su efectividad terapéutica: a) se induce la internalizaciónón del receptor por endocitosis dependiente de clatrina y su posterior hidrólisis lisosomal; b) el bloqueo de las vías activadas proHER-2 lleva a un bloqueo de la proliferación de las células transformadas e induce apoptosis, y c) estimula la inmunidad celular al favorecer el desarrollo de la ADCC. En modelos animales se ha demostrado que la ADCC es el mecanismo de acción más importante del anticuerpo. El uso de estos anticuerpos ha tenido mucho éxito como tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2⁺, lo que ha permitido una reducción significativa en la tasa de recidivas y un aumento en la tasa de sobrevida de las pacientes.

En el año 2013, la FDA aprobó el uso terapéutico de una nueva forma de trastuzumab: el conjugado trastuzumab-emtansina. Dicho fármaco es el primer conjugado mAb-farmoquímico que se comercializa y se utiliza en pacientes con cáncer de mama HER2⁺ avanzado y local, o para cáncer de mama metastásico resistente a quimioterapia. Su mecanismo de acción es similar al de trastuzumab, pero suma el hecho de que una vez que el anticuerpo se internaliza lo hace conjuntamente con el fármaco citotóxico emtansina, con lo que ejerce un efecto directo para destruir las células transformadas.

Bevacizumab

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1/kappa) cuya principal función es inhibir la angiogénesis al unirse con el VEGF (del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*, o factor de crecimiento endotelial vascular). El crecimiento tumoral depende de la presencia de una adecuada cantidad de oxígeno y nutrientes en el seno del tumor, por lo que los tumores sólidos no pueden crecer más allá de unos cuantos milímetros de diámetro si no hay formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). La angiogénesis implica la migración, proliferación y diferenciación de células endoteliales y es, además de esencial para el crecimiento del tumor, clave para su diseminación metastásica. El VEGF es un factor proangiogénico; su expresión es estimulada por el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y la

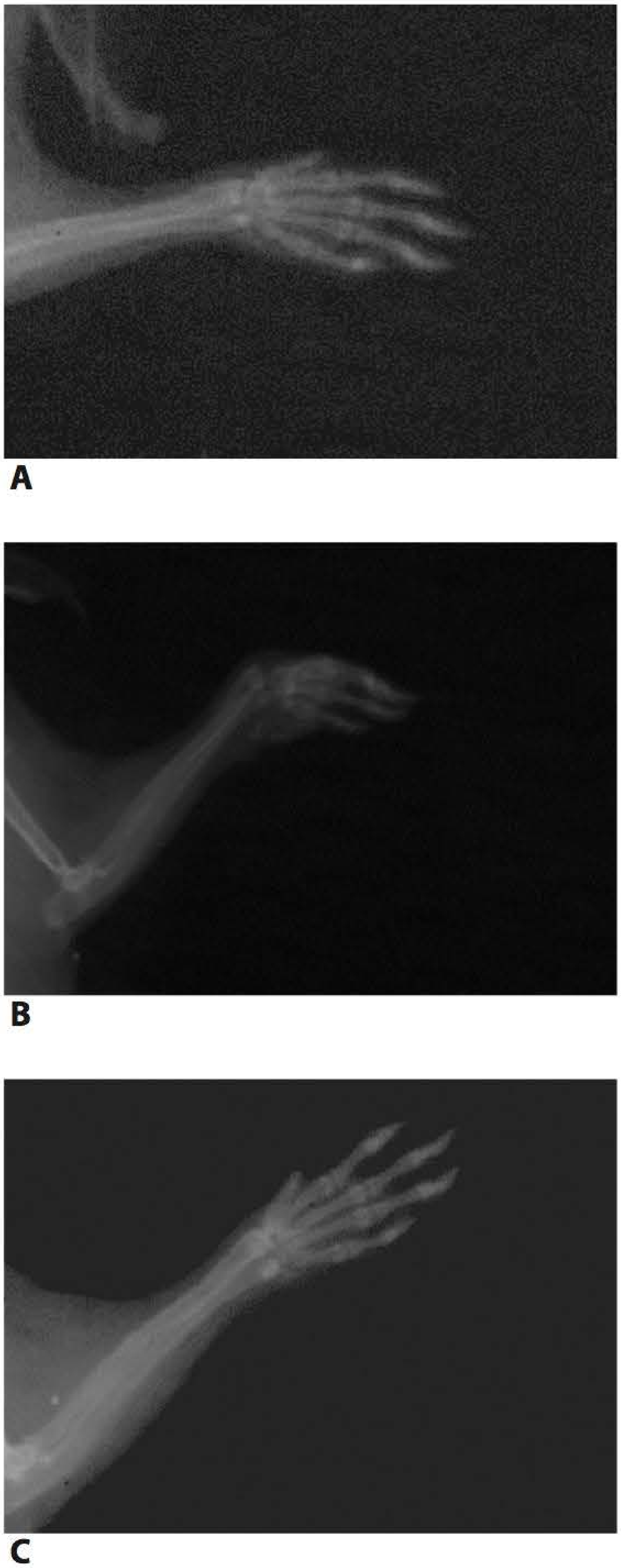


Figura 29-4. Evaluación de la efectividad preclínica de infliximab en ratones transgénicos que desarrollan artritis reumatoide por la expresión de TNF-α humano.
A, Radiografías de extremidad anterior de ratones WT, **B,** transgénicos para TNF-α humano, y **C,** transgénicos para TNF-α humano tratados con infliximab. El fármaco previene la enfermedad en ratones transgénicos. Cuando se administra después del establecimiento de la enfermedad permite la restauración de las articulaciones erosionadas.
Imágenes cortesía de la Unidad para Desarrollo e Investigación en Bioprocesos (UDIBI), ENCB, IPN, México.

booksmedicos.org

IL-1α. En diversos tipos de tumores se producen grandes cantidades del VEGF, lo cual induce: a) la angiogénesis intratumoral y la formación de vasos linfáticos por medio de la unión con receptores específicos y b) el incremento de la permeabilidad vascular local, lo que favorece un suministro desigual de nutrientes y oxígeno al tumor. Además, el VEGF tiene efectos sobre la función del sistema inmunológico que no se han comprendido en su totalidad, como la inhibición de la maduración de las células dendríticas y la estimulación de la quimiotaxis de monocitos.

El bevacizumab está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto, cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, y cáncer de ovario avanzado. Asimismo, bevacizumab ha demostrado eficacia en el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad. Aunque en un inicio su uso específico para esta enfermedad no fue autorizado por la FDA, bevacizumab se utiliza alrededor del mundo para el tratamiento de la misma.

Rituximab

El rituximab es un mAb específico contra CD20, molécula sobreexpresada en linfocitos B de síndromes linfoproliferativos crónicos. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano. Consiste en una inmunoglobulina glucosilada IgG1, kappa con región variable de cadenas ligeras y pesadas murinas (dominio Fab), y regiones Fc kappa humana (dominio Fc). Está indicado para el uso en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B recidivante o quimiorresistente, y en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con LNH difuso de células grandes B, CD20 positivas. El rituximab se une al CD20 que se encuentra en los linfocitos preB y B, e induce diferentes mecanismos de control celular, entre éstos la lisis celular y la inhibición del ciclo celular. Los mecanismos de lisis celular incluyen: a) la CDC como resultado de la unión de C1 y b) la ADCC mediada por uno o más receptores Fcγ presentes en las células efectoras. También actúa sobre la proliferación y diferenciación de las células linfoides malignas, al regular el ciclo celular e inducir la apoptosis por medio de la regulación de la actividad de canales de calcio, la activación de proteínas tirosina cinasas, en especial Lyk y Fyn, y la activación de la caspasa 3.

Limitaciones en el uso de mAb terapéuticos

A pesar de que los mAb son un grupo de fármacos en crecimiento hay desventajas que aún limitan su uso extensivo. Primero, su costo es mucho más elevado que el de otros fármacos: su proceso de manufactura emplea procesos biotecnológicos, por lo que es más complejo y requiere más tiempo que el de los farmoquímicos. Además de la complejidad intrínseca al proceso de producción existe el reto de remover por completo otras biomoléculas generadas por el sistema biológico empleado, ya que pueden ser posibles contaminantes. El alto costo de los mAb, aunado al hecho de que las patentes de múltiples mAb vencerán en los siguientes años, ha llevado a las industrias farmacéuticas a desarrollar anticuerpos biosimilares. Los anticuerpos biosimilares o biocomparables deben demostrar que son iguales a los correspondientes innovadores en sus propiedades fisicoquímicas, atributos de calidad, seguridad y eficacia. Con el objetivo de regular la producción de biosimilares, las autoridades sanitarias en el mundo han ajustado su normatividad para establecer los requisitos de producción y venta de biotecnológicos, entre los que se encuentran los mAb. Estas medidas pretenden, entre otras cosas, aumentar la oferta de mAb disponibles para los pacientes y, por lo tanto, abaratar su costo.

La segunda desventaja (desde el punto de vista farmacocinético) es que, al ser proteínas de alto peso molecular, los anticuerpos no tienen una biodistribución extensiva. Por ejemplo, en modelos animales xenotrasplantados con células transformadas, se ha observado que los mAb permanecen sobre todo en la circulación y sólo 20% se localiza en el tumor. Una de las razones por las que los anticuerpos permanecen en el compartimiento sanguíneo es que pueden estar interactuando con receptores Fc de células endoteliales o circulantes. Si el anticuerpo no penetra en el tejido blanco su efectividad será limitada.

Una desventaja más es que aún existe el riesgo de que los mAb sean inmunogénicos, al menos en un porcentaje de la población. Por ejemplo, el uso de mAb anti-TNF-α produce respuestas terapéuticas en la mayoría de los pacientes, sin embargo en cerca de 20% de esos pacientes la respuesta desaparece después de varios meses de tratamiento. A pesar de que no se conocen con exactitud los mecanismos implicados en esta pérdida de respuesta, se ha demostrado que es parcialmente atribuible a la existencia de niveles plasmáticos subterapéuticos de fármaco causados por la producción de anti(α-) anticuerpos. La producción de esos anticuerpos contra los fármacos

booksmedicos.org

incrementa su eliminación, lo que reduce el tiempo de vida media y podría afectar su perfil de seguridad.

Inmunomoduladores

Un inmunomodulador es una sustancia que modifica la capacidad del sistema inmunológico de ejercer una o más de sus funciones, como la producción de anticuerpos, el reconocimiento antigénico o la secreción de mediadores inflamatorios. En contraste con los inmunosupresores o los inmunoestimulantes, los inmunomoduladores pueden aumentar o disminuir la respuesta inmunológica según la enfermedad y la condición del paciente. Aunque algunos inmunomoduladores están presentes de manera natural en el organismo, otros provienen de fuentes diversas como microorganismos o plantas. Sin embargo, sólo algunos de los inmunomoduladores reportados en la literatura están disponibles en preparaciones farmacéuticas para su aplicación en humanos.

Agonistas de receptores tipo Toll (TLR)

Los agonistas de receptores tipo Toll (TLR) constituyen una familia de glucoproteínas integrales de membrana que funcionan como sensores primarios de la respuesta inmunológica innata al reconocer los PAMP. Estructuralmente, los TLR se caracterizan por contener un dominio extracelular que contiene *motiffs* LRR (del inglés *Leucine Rich-Repeats*, o repeticiones ricas en leucinas), una estructura de una sola α-hélice transmembranal y un dominio de señalización citoplasmático homólogo al IL-1R, llamado TIR. En humanos, la familia de los TLR abarca 10 miembros (TLR1-TLR10) que se expresan en varios tipos leucocitarios, en especial en células dendríticas, macrófagos, linfocitos B y linfocitos T, aunque también pueden expresarse en células que no pertenecen al sistema inmunológico. Estos receptores son capaces de reconocer ligandos de diversa naturaleza (incluidos lípidos, ácidos nucleicos y proteínas) presentes en microorganismos. Tras el reconocimiento de su ligando, el TLR promueve la activación de una cascada de señalización que sigue dos vías principales: a) la dependiente de la proteína MyD88, que finaliza con la activación del factor NF-κB, y b) la dependiente de la proteína TRIF, que finaliza con la activación del factor regulador de interferón (IRF). En consecuencia, se inicia la producción de citocinas proinflamatorias y/o interferones tipo I necesarias para la activación de otros compontes de la respuesta inmunológica innata y la inducción de la inmunidad adaptativa.

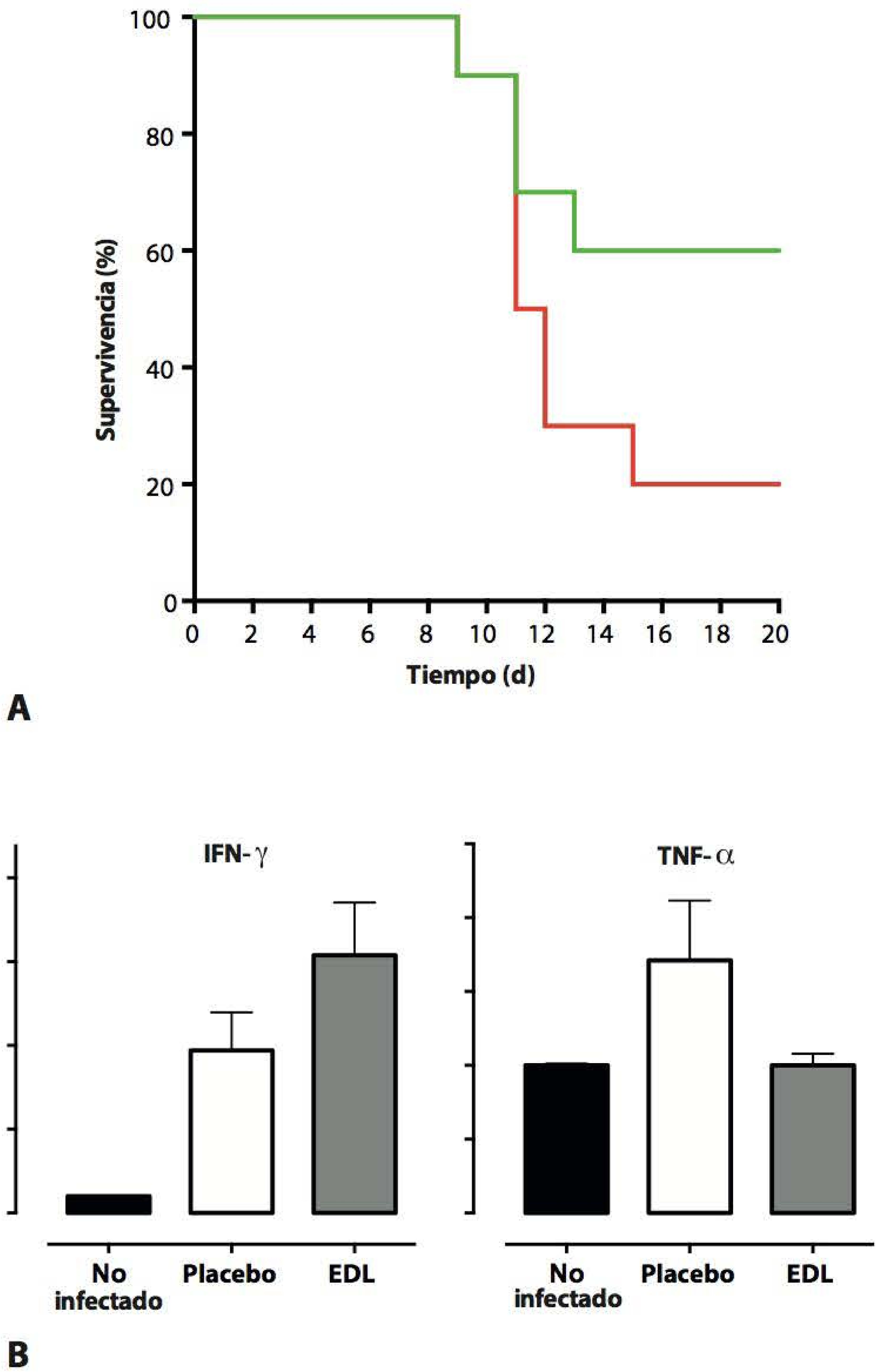


Figura 29-5. Los EDL son efectivos para el tratamiento de infecciones por el virus *Herpes simplex*-1 (HSV-1)*
A. La infección cutánea con HSV-1 en ratones es letal (*línea roja*), mientras que el tratamiento con el EDL Transferón reduce significativamente la tasa de mortalidad (*línea verde*), **B.** el efecto de Transferón se asocia con un aumento en las concentraciones séricas de IFN-γ y una reducción en los niveles de TNF-α, lo que sugiere que en este modelo la acción del fármaco está asociada con una reducción de la inmunidad innata y la inflamación causante de daño tisular.

Las imidazoquinolinas se han clasificado como moléculas inmunomoduladoras de bajo peso molecular porque inducen la producción de citocinas proinflamatorias y citocinas reguladoras. El imiquimod, un miembro de esta familia, fue aceptado por

booksmedicos.org

la FDA, en 1997, para el tratamiento verrugas genitales externas (condilomas acuminados) causadas por el virus del papiloma humano. Se convirtió así en el primer inmunomodulador de aplicación tópica que salió al mercado. El imiquimod es un agonista de TLR-7 y promueve la expresión de numerosas citocinas, incluidas IFN-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 y TNF-α. En consecuencia, este fármaco estimula la actividad de células NK, la proliferación de células B y la activación de células de Langerhans, que son las principales células centinela en la piel. Además, el imiquimod estimula las células TH1 para secretar IFN-γ, el cual, a su vez, promueve la activación de linfocitos T citotóxicos. En conjunto, estos efectos inducen el establecimiento de la inmunidad a largo plazo, en especial contra un virus. Por esta razón, el imiquimod es efectivo para el tratamiento de verrugas genitales causadas por el virus del papiloma humano. En específico, es una buena opción para el tratamiento de verrugas en pacientes inmunocomprometidos, VIH positivos o que han recibido algún trasplante.

En el año 2004, la FDA aprobó una nueva indicación para el imiquimod: el tratamiento del carcinoma de células basales superficial (sBCC). La efectividad del tratamiento con imiquimod en sBCC se ha demostrado en diversos estudios de doble ciego en los que de 73 a 87% de los pacientes presentaron respuestas completas en esquemas de dosificación con efectos adversos aceptables. Aunque el mecanismo del efecto antitumoral del imiquimod involucra la inducción de la síntesis de citocinas, este fármaco presenta por sí mismo actividad antitumoral, pues induce apoptosis en células de carcinoma de células basales y en células de melanoma. Este efecto es independiente de receptores membranales de muerte y desaparece cuando las células transformadas producen grandes cantidades de Bcl-2 o se inhibe la activación de caspasas.

Acetato de glatiramer

El acetato de glatiramer es un copolímero sintético compuesto por cuatro aminoácidos L-alanina, L-lisina, L-glutámico y L-tirosina en una proporción molar de 4.2:3.4:1.4:1.0. Estos aa forman péptidos al azar con una longitud de 40 a 100 aa. El acetato de glatiramer fue aprobado en 1997 por la FDA como el primer medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), debido a la complejidad de la mezcla de péptidos que lo componen: aún no ha sido definido un único componente activo. La EM es una enfermedad multifacética y heterogénea que genera diferentes formas de daño al tejido neuronal. Además de la inflamación, son características de este padecimiento la desmielinización, las patologías neuronales y axonales. La evidencia obtenida a partir de modelos animales de encefalitis experimental autoinmune (EAE), así como de pacientes con EM, indica que el acetato de glatiramer actúa tanto a nivel de respuesta inmunológica innata como adaptativa, al inducir un cambio en el patrón inflamatorio típico de la enfermedad a un patrón antiinflamatorio. Algunos de los mecanismos relacionados son: disminución en la producción de TNF-α e IL-12 acompañada de una mayor producción de IL-10 y TGF-β por parte de monocitos y células dendríticas; inducción de células TH2/3 específicas a secretar altas concentraciones de IL-4, IL-5, IL-10 y TGF-β; disminución de células TH-17 y de su factor de transcripción RORγt; incremento en células Treg; aumento de la expresión de factores neurotrópicos como BDNF, IGF1, IGF2, NT3 y NT4, y prevención de la desmielinización e incremento de la remielinización al favorecer la maduración, proliferación y sobrevida de células progenitoras de oligodendrocitos, así como su acumulación en las lesiones. Lo anterior permite atribuirle al acetato de glatiramer capacidad inmunomoduladora periférica, del sistema nervioso central y neuroprotector.

Extractos dializables leucocitarios (EDL)

Los extractos dializables leucocitarios (EDL) humanos son una mezcla heterogénea de péptidos de bajo peso molecular que provienen de la lisis de células de concentrados leucocitarios de sangre periférica de individuos sanos, seguida de un proceso de diálisis donde se obtienen moléculas por debajo de 12 000 Da. Este producto farmacéutico se encuentra clasificado como un hemoderivado y ha demostrado su calidad, seguridad y eficacia como adyuvante en el tratamiento de diversas enfermedades. Algunos de los mecanismos inmunológicos mediante los cuales actúan los EDL son la modulación de citocinas proinflamatorias, la regulación de la producción de IFN-α e IFN-β, la modulación de la expresión de CD14, el incremento en la expresión de moléculas de MHC-II, y el aumento de la producción de citocinas tipo TH1. De ahí que los EDL se utilicen como estimulantes en aquellos padecimientos cuyo tratamiento requiera incrementar la producción de cierto tipo de citocinas y células específicas (algunos tipos de enfermedades infecciosas y alérgicas) o como agentes inmunomoduladores negativos en padecimientos en los que la respuesta inmunológica se encuentra exacerbada (p. ej., algunos tipos de enfermedades autoinmunitarias). Aunque no se han descrito los blancos moleculares de los EDL, su uso clínico presenta ventajas

booksmedicos.org

sobre otros inmunomoduladores, entre éstas su bajo costo y la baja frecuencia de eventos adversos. Por otro lado, es conveniente aclarar que se requieren estudios clínicos adicionales para confirmar la eficacia terapéutica de los EDL en enfermedades en las que se ha sugerido su uso como inmunomodulador.

Resumen

La inmunofarmacología se enfoca al estudio de los efectos que ejercen los fármacos sobre la respuesta inmunológica. Los fármacos inmunosupresores se emplean en situaciones en las que se requiere abatir la respuesta inmunológica, como en trasplantes o en enfermedades autoinmunes. Los inmunosupresores más importantes por sus aplicaciones clínicas son: I) Agentes antiproliferativos, como el metrotrexato, que inhiben la proliferación de precursores hematopoyéticos. Estos agentes afectan también la proliferación de otras células por lo que tienen efectos adversos importantes. II) La ciclosporina, que inhibe a la calcineurina, por lo que reduce la activación y expansión dependiente de antígeno en linfocitos T. III) Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) como ácido acetilsalicílico (ASA), ibuprofeno, naproxeno, indometacina, piroxicam y diclofenaco. Los AINE se administran en enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide. Estos fármacos inhiben a la enzima ciclooxigenasa (COX) con lo que se inhibe la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos y en consecuencia se reduce el dolor y la tumefacción de las articulaciones. IV) Glucocorticoides, que se emplean para reducir la probabilidad de rechazo en trasplantes; también se administran en fenómenos alérgicos y enfermedades inflamatorias. Mecanísticamente, los glucocorticoides interactúan con receptores nucleares que controlan la transcripción de diversos genes.

Las vacunas, aunque tienen efecto profiláctico, también se consideran fármacos. El objetivo de la administración de vacunas es generar memoria inmunológica. En contraste, los preparados de inmunoglobulinas se aplican con fines terapéuticos con el objetivo de neutralizar antígenos relevantes en la enfermedad como toxinas o virus. Los anticuerpos monoclonales (mAb) son fármacos que se producen por métodos biotecnológicos, lo cual ha permitido que actualmente se disponga de una bacteria de mAb humanizados. Los mAb se emplean en diversas patologías que van desde la artritis hasta el cáncer. En cada caso, el mAb reconoce con alta afinidad epítopes específicos de biomoléculas involucradas en la patogénesis, como citocinas proinflamatorias o receptores a factores de crecimiento. Aunque estos fármacos son más específicos también tienen características que pueden limitar su uso, como su posible inmunogenicidad, su limitada farmacocinética o su elevado costo.

Finalmente, existe un grupo diferente de fármacos que modifican la capacidad del sistema inmunológico de ejercer una o más de sus funciones, por lo que se conocen como inmunomoduladores. Estos fármacos pueden afectar la producción de anticuerpos, el reconocimiento antigénico o la secreción de mediadores inflamatorios. Los inmunomoduladores disponibles para su aplicación en humanos incluyen a los agonistas de TLR, como el imiquimod, el acetato de glatiramer o los extractos dializables leucocitarios (EDL) humanos.

Lecturas sugeridas

Chames P, Van Regenmortel M, Weiss E, Baty D. Therapeutic antibodies: successes, limitations and hopes for the future. *Br J Pharmacol*. 2009;157:220-233.

Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;335:2-13.

Homberg T, Saenz V, Galicia-Carreón J, Lara I, Cervantes E, Andaluz MC, *et al*. The adverse event profile in patients treated with transferon TM (dialyzable leukocyte extracts). A preliminary report. *Pharmacology & Pharmacy*. 2015;6:65-74.

Jutel M. Allergen-specific immunotherapy in asthma. *Current Treatment Options in Allergy*. 2014;1:213-219.

Kihm LP, Zeier M, Morath C. Emerging drugs for the treatment of transplant rejection. *Expert Opinion Emerg Drugs*. 2011;16:683-685.

Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1851(4):422-432.

Plotkin SA, Plotkin SL. The development of vaccines: how the past led to the future. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:889-893.

booksmedicos.org

Capítulo 30

Inmunología de las enfermedades bucodentales: caries y enfermedad periodontal

LUIS ALEJANDRO AGUILERA GALAVIZ • MARÍA DEL CARMEN ACEVES MEDINA

INTRODUCCIÓN

Contenido del capítulo

La cavidad bucal como un ecosistema
Factores que influyen en el desarrollo de caries y enfermedad periodontal
Respuesta inmunológica en la mucosa bucal
Naturaleza de la respuesta inmunológica en la caries dental
Respuesta inmunológica en la enfermedad periodontal
Enfermedad periodontal y apoptosis
Enfermedad periodontal y proteínas de choque térmico
Inmunosenescencia y enfermedad periodontal
Marcadores de riesgo en caries dental y enfermedad periodontal
Lecturas sugeridas

La caries dental y la enfermedad periodontal (EP) son las dos enfermedades bucodentales de mayor prevalencia, ya que afectan del 60 al 90% de la población mundial. Se trata de enfermedades de origen multifactorial y los principales factores en su desarrollo son la dieta, los microorganismos y los factores del huésped.

Por definición, la caries dental es una enfermedad caracterizada por la desmineralización del diente producida por la acción de los ácidos derivados del metabolismo de los microorganismos de la biopelícula dental o placa dentobacteriana (PDB) (Figura 30-1).

La estructura interna de la biopelícula sirve como una barrera física que limita la difusión de solutos e inhibe la eficacia de los tratamientos con antimicrobianos y actúa como un mecanismo de contención para los ácidos producidos por los microorganismos.

La enfermedad periodontal (EP), en su fase inicial, es resultado de la invasión de la biopelícula al tejido gingival. Mediante la acción mecánica y los productos enzimáticos de los patógenos periodontales se induce el proceso inflamatorio; a medida que se extiende a los tejidos profundos ocasiona pérdida del tejido gingival, el ligamento periodontal y el hueso alveolar, y la subsecuente pérdida de los dientes. Para establecerse en el tejido, las bacterias relacionadas con la EP producen enzimas extracelulares –como las glucosidasas, proteasas y desoxiribonucleasas– que degradan los componentes de la matriz de la biopelícula y permiten la migración de estos microorganismos hacia la porción subgingival del diente.

La biopelícula dental es una comunidad microbiológica englobada en una matriz de material extracelular y adherida a la superficie del diente. En esta comunidad, bajo ciertas condiciones como el incremento en la disposición de carbohidratos, se pueden producir cambios bioquímicos y microbiológicos que afectan la composición de la biopelícula, mismos que provocan un incremento de las bacterias patógenas y transforman la biopelícula saludable en biopelícula cariogénica.

Por lo general, la acumulación de placa supragingival está asociada a la presencia de caries dental, en tanto que la placa subgingival se asocia a la enfermedad periodontal. Sin embargo, las bacterias relacionadas con la caries dental y con la enfermedad periodontal pueden encontrarse en las porciones supra y subgingival.

booksmedicos.org

En la biopelícula dental los microorganismos se comunican mediante la secreción de una o más sustancias en respuesta a los cambios producidos en la densidad de las bacterias y del medio ambiente circundante. Este proceso de comunicación está relacionado con la cooperación y la competencia entre especies microbianas y se denomina *quorum sensing*; su papel es importante en la regulación de la maduración de la biopelícula al provocar la expresión diferencial de proteínas por los microorganismos. Se piensa que actividades como la adhesión a las superficies, la producción de matriz extracelular, la expresión de factores de virulencia, la formación de esporas y la síntesis de biosurfactantes son controladas por el sistema *quorum sensing*, de ahí su importancia en el ecosistema bucal.

La cavidad bucal como un ecosistema

La cavidad bucal está conformada por una membrana mucosa que recubre un epitelio escamoso estratificado y queratinizado, un epitelio no queratinizado, las papilas de la lengua y las estructuras duras que conforman los dientes; todos estos componentes representan diferentes nichos ecológicos que permiten el desarrollo de diversas comunidades microbianas.

El medio ambiente de la boca se transforma constantemente para dar origen a nuevas comunidades microbianas. Algunos de estos cambios se relacionan con la edad, la ablactación, la erupción de los dientes primarios y secundarios, las extracciones de dientes, la colocación de resinas o amalgamas, el uso de prótesis o aparatos ortodóncicos.

Los colonizadores primarios en el ecosistema de la boca son bacterias grampositivas que incluyen *Streptococcus gordonii*, *S. oralis*, *S. sanguinis* y otros estreptococos del grupo viridans, como *S. mutans* y *S. sobrinus*. Estos últimos son los principales agentes etiológicos de la caries junto con *Lactobacillus sp.* A medida que los componentes de la placa evolucionan, se establecen especies como *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* que inducen cambios en los microambientes bucales, lo que, a su vez, favorece la instalación de especies relacionadas con la EP. Se presentan así interacciones entre los colonizadores primarios y secundarios dentro del sistema huésped-patógeno bajo los mismos mecanismos de todas las células vivas. Las señales de transducción, el transporte intracelular, la replicación del DNA, la transcripción, la traducción, la secreción, el control del ciclo celular y el metabolismo intermedio son algunos mecanismos mediados por las interacciones dinámicas proteína-proteína entre las distintas especies microbianas y el huésped. En el caso de las enfermedades bucodentales son necesarios para la adhesión, el establecimiento de la infección y los mecanismos de daño, entre otros.

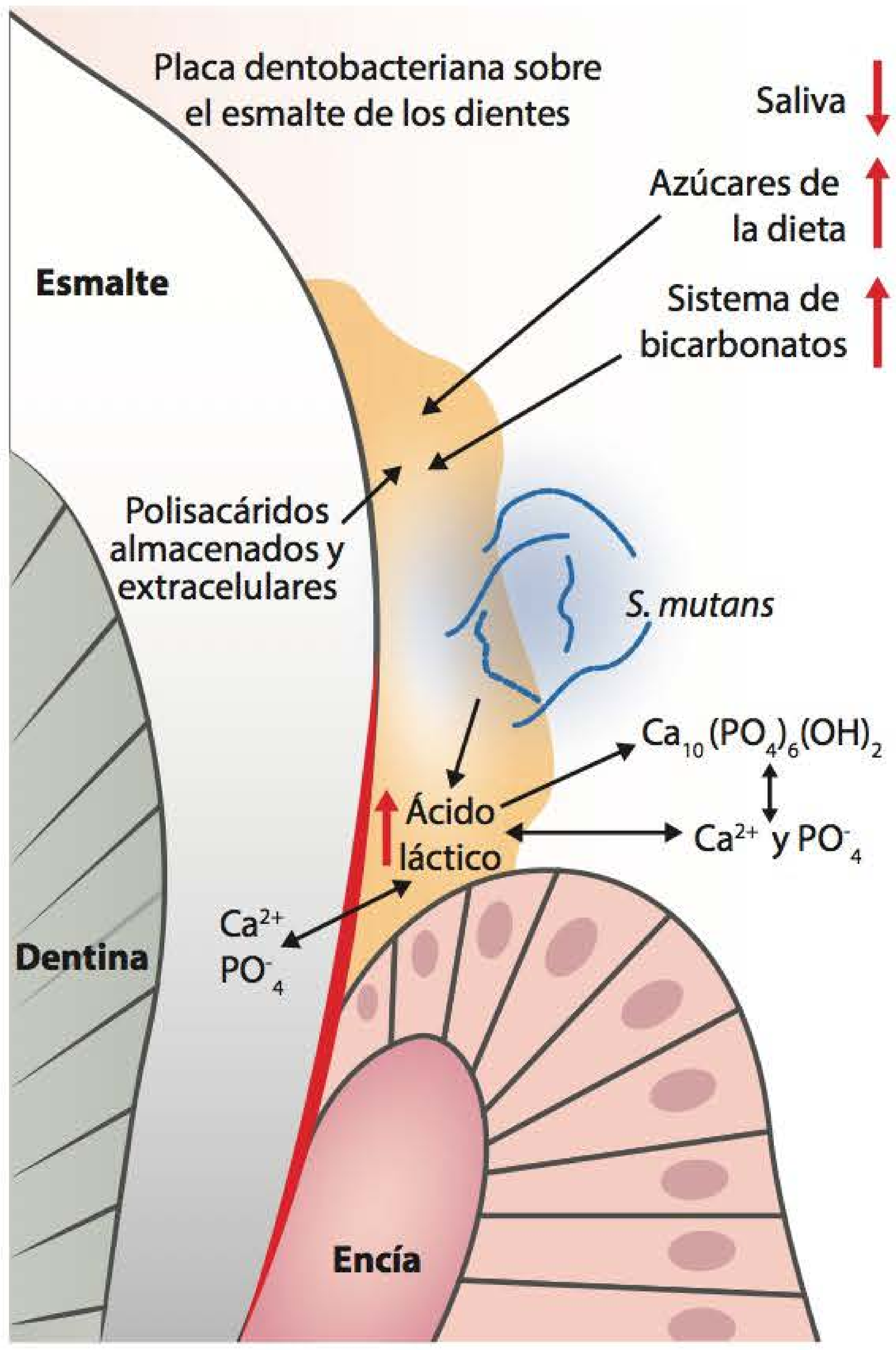


Figura 30-1. Mecanismo general del proceso de desmineralización del esmalte del diente
Como resultado del metabolismo de los carbohidratos de la dieta por los microorganismos cariogénicos

Como ya se mencionó, la boca –con sus diversos nichos y una amplia provisión de nutrientes– favorece la formación de biopelículas, y la variación en la ingesta del tipo de nutrientes favorece las alteraciones en el equilibrio de la composición de las especies microbianas de este complejo ecosistema y puede generarse una sobreexpresión de las especies patógenas que propician la aparición de la caries o de EP (tablas 30-1 y 30-2).

Los colonizadores primarios y secundarios se adhieren entre ellos y a las estructuras de los dientes para generar una matriz de exopolisacáridos en donde crecen y se reproducen. En este microambiente se genera una gran concentración de metabolitos microbianos que produce la desmineralización del

booksmedicos.org

Tabla 30-1. Principales especies bacterianas relacionadas con las diferentes lesiones cariosas y los estadios clínicos de enfermedad periodontal

Superficies próximales	Fosas y fisuras	Caries radicular	Caries de dentina
Lactobacillius casei	*Streptococcus mitis*	*Streptococcus sanguinis*	*Streptococcus spp*
Actinomyces naeslundii	*Streptococcus salivarius*	*Streptococcus mutans*	*Lactobacillus spp*
Actinomyces viscosus	*Streptococcus mutans*	*Streptococcus sobrinus*	*Actinomyces spp*
Actinomyces israelii	*Streptococcus sobrinus*	*Actinomyces naeslundii*	*Veillonella spp*
Actinomyces odontolyticus	*Lactobacillus acidophylus*	*Actinomyces viscosus*	*Eubacterium spp*
	Lactobacillus casei	*Lactobacillus spp*	*Propionibacterium spp*
	Actinomyces spp	*Rothia dentocariosa*	*Bifidobacterium spp*
	Bacteroides spp	*Veillonella spp*	*Peptostreptococcus spp*
	Candida spp	*Prevotellla spp*	*Bacteroides spp*
			Candida spp

Saludable	Gingivitis	Periodontitis
Streptococcus sanguis	*Actinomyces species*	*Porphyromonas gingivalis*
Streptococcus mitis	*Streptococcus species*	*Bacteroides forsythus*
Veillonella parvula	*Veillonella species*	*Treponema dentacola*
Actinomyeces naeslundii	*Fusobacterium species*	
Actinomyces viscosus	*Prevotella intermedia*	
Rothia dentocariosa		

Tabla 30-2. Poblaciones de linfocitos T asociadas al tejido inmunológico de las mucosas, se observan los factores de transcripción, las citocinas inductoras o polarizantes y el perfil de secreción

Linfocito T	Marcadores	Factor de transcripción	Inductor	Citocina que produce
Th1	TCRαβ, CD4⁺	T bet	IL-12	IFN-γ, IL-2
Th2	TCRαβ, CD4⁺	GATA3	IL-4	IL-4, IL-5, IL-13
Treg	TCRαβ,CD4⁺, CD25⁺	Foxp3	TGF-β, IL-2	TGF-β, IL-10
Th17	TCRαβ, CD4⁺	RORγt	TGF-β, IL-6	IL-17, IL-22
Th9	TCRαβ, CD4⁺	PU.1	TGF-β, IL-4	IL-9
Th22	TCRαβ, CD4⁺		TNF-α, IL-6	IL-22
Tfh	TCRαβ, CD4⁺	CXR5, Bcl-6	IL-6, IL-21, LB	IL-21, IL-10
IEL γδ	TCRγδ, CD28α			TGF-β, IFN-γ, IL-10, IL-17

esmalte o el daño a los tejidos periodontales. Las interacciones sinérgicas entre varias especies generan un nicho para otro microorganismo, lo que sirve, a su vez, para la retención de otro por medio de un fenómeno conocido como coagregación. La actividad metabólica de la biopelícula causa fluctuaciones de pH, pérdida de minerales del diente, disolución del esmalte y formación de lesiones conocidas como caries. En este sistema, la comunicación entre las bacterias bucales se establece cuando la excreción de un metabolito producido por un microorganismo es utilizado como nutriente por otro y la descomposición enzimática de un sustrato crea un nuevo sustrato disponible para otros microorganismos.

booksmedicos.org

Dentro de las especies bacterianas productoras de caries resulta de especial interés el *Streptococcus mutans*, ya que tiene la capacidad de sobrevivir a pHs bajos y su metabolismo genera numerosos exopolisacáridos –primordialmente glucanos ácidos–, que vencen la capacidad amortiguadora de la saliva al provocar la disolución de los cristales de hidroxiapatita del esmalte, con lo que destruyen la dentina para formar cavidades y desplazar a otros microorganismos comensales no cariogénicos incapaces de sobrevivir en las mismas condiciones.

Adicionalmente, el *S. mutans* presenta tres componentes que favorecen su adhesión. El primero de éstos es la glucosiltransferasa (GTF, por sus siglas en inglés) asociada a la célula bacteriana o que puede ser secretada; el segundo son las proteínas de unión a glucanos (GBP, por sus siglas en inglés) presentes en la superficie de las bacterias y básicas en el desarrollo arquitectónico de la biopelícula y, por último, el antígeno I/II (PAc, por sus siglas en inglés) compuesto por tres regiones A, V y P. La GTF sintetiza los glucanos a partir de la sacarosa e interviene en la adherencia dependiente de sacarosa al formar una PDB compacta, el PAc presenta dos regiones funcionales e inmunogénicas, la región N- terminal rica en residuos de alanina y la porción media rica en prolina, ambas participan en la adherencia inicial del *S. mutans* al diente. En el PAc las regiones A y P sirven como sistema de anclaje y la parte media de la región V representa un dominio de unión a lectinas para la adhesión con fibronectina, queratina, colágena, laminina y otros componentes del huésped, así como para las interacciones intermicrobianas.

Factores que influyen en el desarrollo de caries y enfermedad periodontal

Como ya se mencionó, la caries dental y la EP son enfermedades multifactoriales. Los componentes de la dieta, el medio ambiente, la presencia de microorganismos relacionados con la etiología de ambas enfermedades y el estado general de salud del huésped son determinantes.

A continuación se mencionan algunos de los factores más importantes para el desarrollo de caries y EP. Las modificaciones en cualquiera de éstos pueden influir en el incremento o la disminución del riesgo para desarrollar estas enfermedades.

a) Anatomía dentaria (presencia de sitios de retención)
b) Dieta con alta frecuencia en el consumo de azúcares
c) Higiene deficiente
d) Acumulación de placa dentobacteriana
e) Alta indicencia de caries dental
f) Concentraciones altas de microorganismos cariogénicos o periodontopatógenos
g) Disminución del flujo salival
h) Baja capacidad amortiguadora de la saliva
i) Consumo de tabaco
j) Consumo de alcohol
k) Desnutrición
l) Algunas enfermedades de origen sistémico

Respuesta inmunológica en la mucosa bucal

La mucosa oral posee un epitelio escamoso estratificado, la lámina propia está compuesta por tejido conectivo con vasos sanguíneos y linfáticos, y los dientes insertos en el epitelio se sostienen por medio del ligamento periodontal.

El sistema inmunológico de las mucosas se extiende desde la cavidad bucal a lo largo de diversas superficies internas del cuerpo: el tracto respiratorio, gastrointestinal y urogenital. Algunos componentes del sistema inmunológico en mucosas, denominado MALT, son las placas de Peyer en el intestino, la lámina propia y los ganglios linfáticos asociados.

Uno de los modelos propuestos para el estímulo de la respuesta inmunológica en el compartimento orofaríngeo es la presencia de MALT especializado, conformado por la mucosa bucal, las glándulas salivales y el anillo de Waldeyer, aunque se sugiere que existe una participación de otros sitios inductores como los folículos linfoides, la lámina propia y el epitelio. Estos sitios inductores representan los espacios donde los linfocitos se activan y relocalizan para llevar a cabo su función efectora.

El estudio de la respuesta inmunológica en modelos murinos evidencia la presencia de células dendríticas y células de Langerhans residentes en el epitelio bucal sublingual y las mucosas gingivales. Estas células son responsables de la captura y la presentación de antígenos a los linfocitos T.

Dadas las condiciones de la boca –en la que se encuentran gran cantidad de microorganismos y residuos de comida– se observa que los alimentos y las bacterias comensales no inducen una respuesta inflamatoria; sin embargo, inducen tolerancia

booksmedicos.org

inmunológica. Por otra parte, en algunos procesos patológicos que afectan la mucosa oral, como el síndrome de Sjögren, el liquen plano y la periodontitis, se desarrolla inflamación. En la EP la acumulación de bacterias residentes de la PDB y el daño inducido a los tejidos inician el proceso inflamatorio.

Las células dendríticas y células de Langerhans, presentes en las mucosas, reconocen las moléculas antigénicas y los productos secretados por las bacterias de la PDB y los presentan a los linfocitos T. De la misma forma, la población de linfocitos intraepiteliales o IEL (del inglés *intraepithelial lymphocytes*) sirve como centinela en el epitelio y conserva la integridad del mismo.

Los linfocitos T asociados al sistema inmunológico de mucosas pueden ser clasificados como linfocitos T $CD4^+$ y linfocitos T $CD8^+$ que expresan receptores TCRαβ, y una población denominada linfocito Tγδ que expresan TCRγδ. La mayoría de estos linfocitos poseen homodímeros $CD8\alpha\alpha^+$ y no expresan heterodímeros CD8αβ. Estas células se desarrollan en el timo y migran hacia los tejidos linfoides, en donde son activadas por las APCs para trasladarse a los tejidos dañados una vez que fueron estimulados por los antígenos.

En la mucosa existe un ambiente rico en citocinas y factores de crecimiento secretados por las células epiteliales, los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos T, que permite la comunicación intercelular, la diferenciación y la sinapsis inmunológica. Una vez que los linfocitos T se activan se diferencian en varias subpoblaciones. El papel que juegan los linfocitos Th1 y Th2 en la respuesta inmunológica inducida en la caries y la EP es muy relevante. La producción de citocinas derivadas de los linfocitos Th1, como la IL-2 y el IFN-γ, tiene efecto sobre los neutrófilos mediante la activación y trasducción de señales de STAT1 y Jak-STAT, lo que incrementa el reconocimiento antigénico y la fagocitosis.

En el caso de la respuesta Th2 la trasducción de señales es iniciada por STAT6, que conduce a la expresión del factor de transcripción GATA-3 y estabiliza la diferenciación de Th2, con un perfil de expresión de citocinas como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.

Existen otras subpoblaciones de linfocitos asociados a la mucosa; sin embargo, aún se desconoce su papel en las enfermedades bucodentales, a pesar de que se sabe que participan en la modulación de la respuesta inmunológica. Un ejemplo de ello son los linfocitos Th17, Th22, Th9, T cooperadoras foliculares (Thf) y Treg, caracterizados por la producción de citocinas efectoras y factores de transcripción.

Naturaleza de la respuesta inmunológica en la caries dental

Las características de la cavidad oral representan un verdadero reto para entender el establecimiento de la respuesta inmunológica en la caries dental, ya que inicialmente la placa dentobacteriana se localiza en la superficie de los dientes, por lo tanto el contacto con el tejido mucoso se restringe sólo al margen gingival y las lesiones se producen en el esmalte; en la dentina únicamente se presentan aquellas lesiones en que la destrucción es extensa y comprometen el tejido blando que corresponde a la pulpa.

Sin embargo, una vez que se destruye el esmalte y el tejido de la dentina es afectado, es posible que las bacterias cariogénicas y sus productos se difundan hacia el tejido pulpar y entren en contacto con células residentes del sistema inmunológico en el tejido gingival. Otros tipos de estimulación de la respuesta inmunológica se llevan a cabo en la mucosa, cuando la PDB supera el margen gingival y se introduce en la porción subgingival o la placa de Peyer es estimulada mediante la deglución.

En la caries dental las glándulas salivales menores producen cuatro veces más IgA que otras glándulas. La IgA constituye el 60% de los anticuerpos presentes en la saliva; las glándulas salivales son la fuente principal de glicoproteínas y sus mecanismos protectores incluyen la actividad mecánica, la bioquímica y la reacción inmunológica. La saliva es el principal vehículo para que los componentes de la respuesta inmunológica entren en contacto con los agentes causales de la caries dental, ya que contiene elementos que forman parte activa de la respuesta inmunológica innata.

Los anticuerpos secretores potencian los mecanismos antibacterianos de la respuesta innata. La actividad de la IgA previene la adherencia de los microorganismos cariogénicos a las superficies duras del diente e incluso se propone que inhibe la actividad de la glucosiltransferasa (GTF), uno de los principales blancos de la respuesta inmunológica contra el principal agente etiológico de la caries dental, el *Streptoccoccus mutans*; la IgA neutraliza las toxinas producidas por los microorganismos presentes en la PDB, reduce la hidrofobicidad y la aglutinación de las bacterias.

Una propiedad de esta clase de anticuerpos es la presencia de una glicoproteína de 80 kDa denominada componente secretor, que la hace resistente a la proteólisis por las enzimas. Otro tipo de anticuerpo

booksmedicos.org

presente en las secreciones salivales es la IgM pentamérica. Al igual que la IgA, la IgM pentamérica puede atravesar el epitelio y resistir la actividad de las enzimas de la saliva; cuando la presencia de IgA es deficiente se incrementan los niveles de IgM como un mecanismo compensatorio que permite conservar el equilibrio de las bacterias comensales en la cavidad bucal.

La secreción de anticuerpos tipo IgA, IgG e IgM en las glándulas menores sugiere un incremento en la actividad antimicrobiana de los componentes de la cavidad bucal. Los anticuerpos de clase IgA no están directamente relacionados con la protección a la caries dental, ya que no existe una relación entre los niveles de esta inmunoglobulina en pacientes con caries y en personas libres de caries. Sin embargo, la presencia de anticuerpos específicos de clase IgA reflejan la exposición del huésped a microorganismos cariogénicos, y altos niveles de IgA favorecen la expresión de otros componentes de la respuesta inmunológica. A medida que los microorganismos se reproducen y entran en contacto con las células estimuladas hay mayor producción de anticuerpos, por lo que la presencia de caries se asocia a un incremento en los niveles de *S. mutans* u otras bacterias cariogénicas.

Los pacientes con índices altos de caries dental presentan un incremento en la concentración en la saliva de anticuerpos IgA, quizá como respuesta al estímulo continuo de la flora cariogénica. No obstante, estudios *in vitro* demuestran que la presencia de anticuerpos específicos IgA contra la GTF o PAc inhiben de manera eficiente la adherencia de *S. mutans* a la superficie del diente. La eficiencia de la respuesta inmunológica en mucosas depende de la presencia de la IgA y de la genética de las moléculas del HLA, ya que el procesamiento y la presentación de los antígenos presentes en la caries dental se expresan por las moléculas de MHC II, las cuales dirigen la respuesta de los linfocitos T, que a su vez estimulan a los linfocitos B y los activan para la secreción de IgA.

En humanos, el alelo HLA-DQB1*06 en la población caucásica se considera como un factor de riesgo y el HLA-DQB1*02 como un factor protector de la caries dental, y está ligado con la capacidad de producir anticuerpos neutralizantes contra los productos y estructuras microbianas.

Para remarcar la importancia de la respuesta inmunológica en la caries dental hay que señalar que en los individuos con inmunodeficiencia adquirida o heredada existe un incremento en el riesgo y la incidencia de la enfermedad. La presencia de un genotipo de HLA DRw6-1, 2, 3 tiene relación significativa en el índice de caries y con la baja respuesta a los antígenos de *S. mutans*; los sujetos con genotipos HLA-DR correlacionan con la respuesta a antígenos de *S. mutans* y la colonización, por lo que la participación de los genes del HLA modulan el nivel de microorganismos cariogénicos. Por ejemplo, en la enfermedad celiaca, los haplotipos HLA-DR3 están asociados a la presencia de defectos en el esmalte y, como consecuencia, presentan un mayor riesgo a desarrollar caries mientras que los HLA-DR5 y 7 tienen menor incidencia; sin embargo, a estos últimos no se les atribuye un mecanismo de alteración del esmalte asociado en específico con la enfermedad celiaca. El papel de los genes y la funcionalidad de múltiples proteínas brinda información para vincular ciertos alelos con la susceptibilidad a la caries, aunque la característica multifactorial de la enfermedad limita la asociación de un patrón de herencia con la susceptibilidad.

La caries inicial que sólo afecta el esmalte de los dientes no induce por sí misma una respuesta local del sistema inmunológico en el diente; no obstante, una vez que se destruye el esmalte y se involucra la dentina, la conducción de las sustancias producidas por las bacterias cariogénicas produce inflamación pulpar y afecta a los odontoblastos. Como respuesta al estímulo se activa la expresión de citocinas, que incluyen al TGF-β, VEGF (del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*, o factor de crecimiento celular vascular endotelial), IL-8, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IFN-γ y TNFα y se dispara la respuesta inmunológica. Con estímulo antigénico, los odontoblastos responden al daño mediante la síntesis y secreción de dichas citocinas que modulan la respuesta y activan las células dendríticas residentes, los macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos, mediante una interacción célula-célula para intentar mantener la pulpa protegida del ataque de los microorganismos. En presencia de bacterias, los odontoblastos secretan quimiocinas como CCL2, CCL7, CXCL2, CXCL10 para estimular la migración de monocitos/macrófagos; a su vez, éstos liberan citocinas proinflamatorias como IL-1β, TNF-a, IL-6 e IL-12 para regular la respuesta inflamatoria en el tejido (Figura 30-2).

La respuesta inmunológica innata en la caries dental depende del reconocimiento de las estructuras formadas en la biopelícula; uno de los mecanismos de activación se da por medio de TLR que detectan PAMP. La interacción de TLR y PAMP activa la respuesta inmunológica innata mediante diversas vías de señalización y secreción de citocinas y mediadores de la inflamación que permiten establecer la respuesta inmunológica adaptativa.

booksmedicos.org

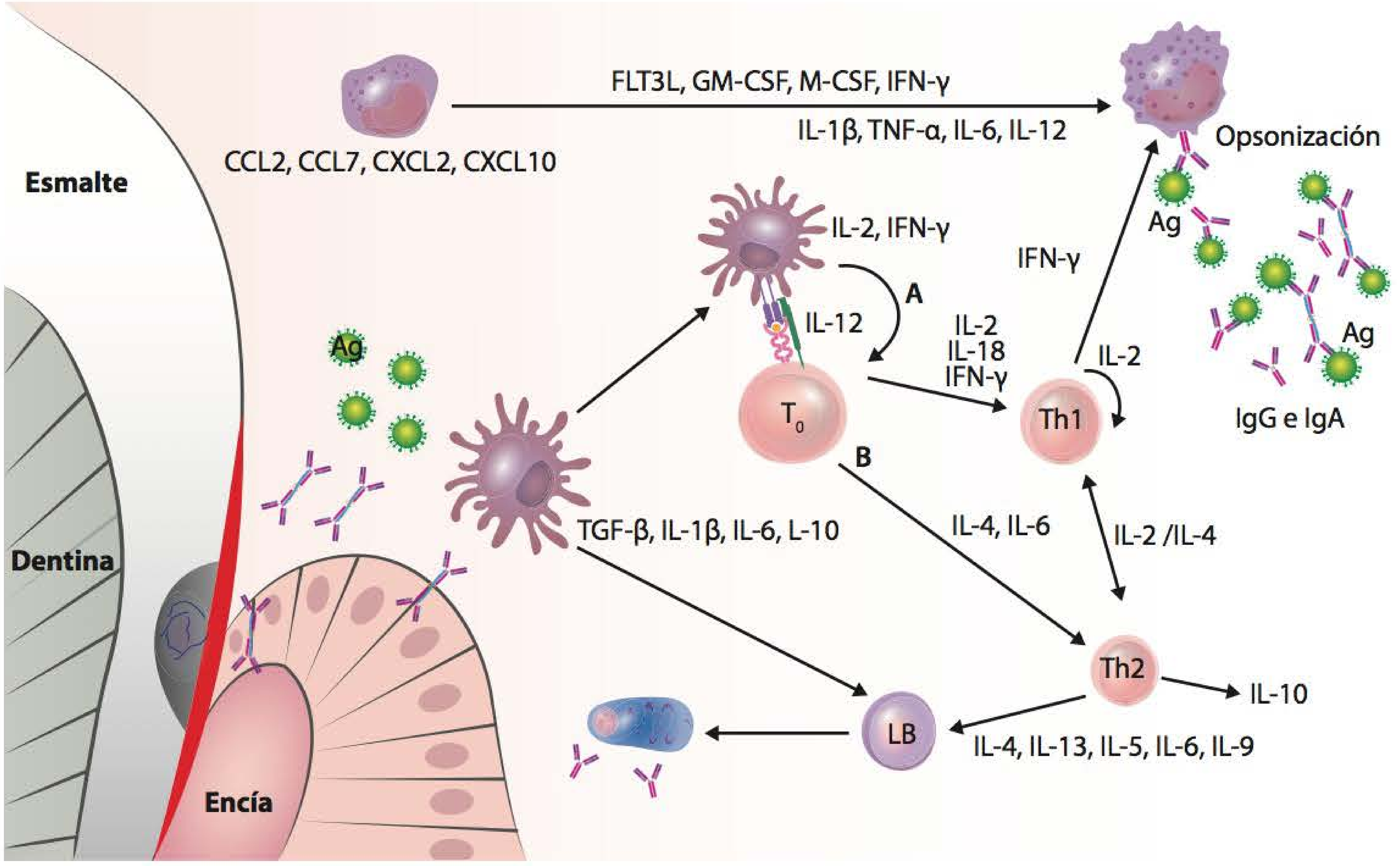


Figura 30-2. La estimulación de la respuesta inmunológica en caries dental
Es inducida a través de dos vías A: Mediante la estimulación de la neutrófilos que reconocen a las bacterias cariogénicas y B: A través del reconocimiento específico por las células presentadoras de antígeno residentes del epitelio mucoso y la subsecuente estimulación de la respuesta Th1 y Th2.

Las células NK en la respuesta inmunológica innata son secretoras de IFNγ y de otras citocinas necesarias para el control de las infecciones virales, bacterianas y parasitarias. También participan en los mecanismos de ADCC y expresan constitutivamente CD69, un marcador de la activación de NK y de linfocitos T. En la caries dental la expresión de NK $CD69^+$ se encuentra en proporción a la concentración de estreptococos cariogénicos que se encuentran en la saliva; sin embargo, no ha sido posible relacionarla con la resistencia a la caries dental.

Otras moléculas involucradas en la respuesta inmunológica innata son los miembros de la familia S100, un grupo de 18 moléculas de 10–14 kDa con dos *motifs* de unión a Ca^{2+}, y que actúan a nivel celular en la traducción de señales, la diferenciación celular, la transcripción, el ciclo celular y la movilidad. Los miembros S100-8 y S100A9 forman un complejo heterodimérico con propiedades antimicrobianas que estimulan la quimiotáxis y la adhesión de los neutrófilos, participan en el metabolismo del ácido araquidónico y favorecen la migración hacia las lesiones cariosas que afectan la dentina. Estas lesiones se caracterizan por la presencia de un infiltrado de neutrófilos, células dendríticas y linfocitos T y B, entre otros.

En la pulpa de los dientes con procesos cariosos crónicos se observa una respuesta inflamatoria como resultado a un estímulo que compromete la vitalidad de las células. La respuesta inflamatoria aumenta la transcripción de IL-1β, IL-4, IL-10 y NF-κB por las células del complejo dentinopulpar, junto con la expresión de S100-8 y S100A9 para evitar la invasión de las bacterias o iniciar los mecanismos de reparación del diente.

Respuesta inmunológica en la enfermedad periodontal

La respuesta inmunológica en la enfermedad periodontal implica al componente secretor de las inmunoglobulinas con la respuesta sistémica. Por la naturaleza y la fisiopatología de esta enfermedad, en la mucosa bucal se encuentran numerosas células de Langerhans. Éstas aumentan debido al estímulo de la

booksmedicos.org

microbiota y están capacitadas para capturar e internalizar una gran variedad de patógenos, procesarlos y activar los linfocitos T para iniciar la respuesta inmunológica adaptativa.

Las células de Langerhans maduran en respuesta a la presencia de citocinas inflamatorias y los PAMP de los patógenos de la mucosa bucal. En el epitelio gingival estas células son altamente reactivas en respuesta a la acumulación de PDB y migran hacia el sitio en donde la gingivitis se hace crónica. Las células de Langerhans son importantes en todas las fases de la EP y representan un punto clave en la patogénesis y el desarrollo de la misma; la presencia de IL-1β, TNF-α y PGE2 estimula la maduración y migración de las células dendríticas. La expresión de TLR en las células asociadas a las estructuras que conforman el periodonto es importante para el inicio de la respuesta inmunológica innata, pero también para el mantenimiento de la salud del tejido. La activación de TLR implica la expresión de moléculas coestimuladoras y la producción de citocinas y quimiocinas esenciales para la activación y diferenciación de linfocitos T.

La activación de TLR por las bacterias comensales es fundamental para la salud bucal. Las células del epitelio gingival expresan TLR-2, -3, -4, -5, -6 y -9 y reconocen en forma continua los microorganismos que forman la PDB; la señalización induce la expresión de defensina β y calprotectina IL-8. Este mecanismo de señalización limita la invasión microbiana e impide que los microorganismos comensales rebasen la barrera epitelial.

La respuesta a los patógenos periodontales es diversa y depende del agente infeccioso involucrado; por ejemplo, *Treponema denticola* se caracteriza por penetrar el tejido periodontal. En los pacientes con EP se observa un aumento de TLR-2 y TLR-4 como resultado del reconocimiento de *T. denticola* por TLR-2 que estimula la activación celular, lo que produce la respuesta de los macrófagos hacia la proteína de capa externa (MSP) y el LPS asociado a la membrana. Esta interacción induce la producción de óxido nítrico (NO) y TNF-α, lo mismo que de otros mediadores inflamatorios por los fibroblastos. Por su parte, el LPS de *P. gingivalis* y dos componentes de la pared celular llamados fosfoetanolamina dihidroceramida y fosfoglicerol dihidroceramida activan a TLR-2 y TLR-4, con lo que estimulan la producción de IL-6 por las células dendríticas e inhiben la actividad de los osteoblastos y la pérdida de hueso.

Las lesiones tempranas por gingivitis se caracterizan por un incremento en el número de linfocitos T y macrófagos; a medida que éstas progresan se observan linfocitos B y células plasmáticas. Sin embargo, la actividad de la inmunidad mediada por células disminuye por la actividad de las bacterias periodontales y sus productos, con lo que da inicio la etapa temprana de la EP y, posteriormente, el progreso y avance de las lesiones. Las características de la actividad en la EP están determinadas por la interacción del sistema inmunológico y los patógenos periodontales. Una característica de los patógenos periodontales es que producen alteraciones en el proceso inflamatorio, de modo que se vuelve ineficiente para controlar y delimitar la infección; los productos de la inflamación se transforman en fuente de nutrientes y la destrucción del tejido origina nuevos nichos para colonizar. Esta desregulación en la respuesta inmunológica aumenta la destrucción de tejido y la profundidad de las bolsas periodontales.

En la EP los linfocitos Th1 y las citocinas que producen predominan en la fase temprana de la lesión periodontal; a su vez, los linfocitos Th2 se asocian con el progreso de la lesión. Una predominancia en la respuesta tipo Th2 en el periodonto predispone al avance de la lesión, dado que la presencia de la inmunidad innata mediada por IFN-γ para el control de la infección la limita. La respuesta Th2 proporciona las citocinas necesarias para la proliferación de los linfocitos B; no obstante, la presencia de LPS de origen bacteriano favorece la activación policlonal de éstos, con lo que se genera el incremento de anticuerpos de baja afinidad no protectores y la producción de IL-1β que induce la resorción ósea.

La periodontitis avanzada se caracteriza por la presencia de IFN-γ e IL-12 secretadas por linfocitos tipo Th1, seguida por una baja en la expresión de citocinas secretadas por linfocitos tipo Th2, como la IL-4. El descubrimiento de la participación de los linfocitos Th17 permite explicar los fenómenos relacionados con el balance Th1/Th2 en la EP, ya que las citocinas características de esta subpoblación de linfocitos T se encuentran en el tejido periodontal inflamado. La IL-17 regula las metaloproteinasas y las citocinas proinflamatorias en fibroblastos; se ha descrito que *P. gingivalis* estimula la producción de IL-17 por los linfocitos T *in vitro*.

El desarrollo y la diferenciación de Th17 son provocadas por IL-1β, IL-23, TGF-β, IL-6 e IL-21. En la enfermedad periodontal, *P. gingivalis* estimula la producción de TGF-β; este mediador tiene efecto en la actividad imnunorreguladora negativa sobre los linfocitos Treg al estimular la actividad de los Th1 y Th2, la producción de IL-6 y el incremento de la actividad de los osteoclastos: mediante este mecanismo se induce la pérdida de hueso alveolar. La IL-17 regula la producción de COX-2 y de PGE_2; la presencia de PGE_2 se asocia con la destrucción de tejido en la EP e inhibe IL-12p35, pero incrementa la expresión de IL-23, la cual incita el desarrollo de linfocitos Th17.

booksmedicos.org

El papel que tienen los patógenos periodontales en la definición de los mecanismos de la respuesta inmunológica es crucial; por ejemplo, *P. gingivalis* estimula de manera predominante la activación de TLR que deriva en una respuesta tipo Th2, en tanto que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* expresa un LPS que estimula la activación de TLR4 asociada a la expresión de IL-12 e IFN-γ, pero no de IL-4, lo que sugiere una respuesta tipo Th1 (Figura 30-3).

Ambos microorganismos activan la respuesta inmunológica celular mediante la secreción de toxinas (leucotoxina) que afectan las células en el sitio de la infección; no obstante, la activación de Th17 por *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* se produce vía TLR-4, el cual se encuentra relacionado con la respuesta Th17 en las infecciones y las enfermedades autoinmunes. Este mecanismo de activación sugiere que en la EP se presentan procesos más complejos que el simple balance Th1/Th2, ya que estos datos sugieren la presencia de una respuesta autorreactiva.

Uno de los efectos de la interacción de la respuesta inmunológica y los microorganismos patógenos en la EP es la pérdida de hueso. Entre las citocinas involucradas en este proceso se encuentran las RANKL (del inglés *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*, o receptor activador del factor nuclear kapa B), esta citocina se expresa en osteoblastos, fibroblastos, linfocitos T y linfocitos B. En la EP hay una alteración en la regulación de RANKL; los osteoblastos expresan TLR-1, -2, -4 y -6, y responden a los ligandos de TLR-2/-6 y TLR-2/-1 mediante una mayor activación de NF-κB y la expresión de RANKL relacionado con la remodelación ósea. Las fuentes principales de RANKL en el tejido periodontal son los linfocitos Th1, Th17 y los linfocitos B inducidos por el estímulo de patógenos periodontales. Una alteración en este sistema de regulación de la activación de la osteoclastogénesis conduce a la pérdida de hueso; los linfocitos Th1 reclutan a neutrófilos y osteoclastos e inician la destrucción del tejido gingival y del hueso alveolar.

Enfermedad periodontal y apoptosis

La apoptosis tiene una función relevante en la respuesta inmunológica, la hematopoyesis y el

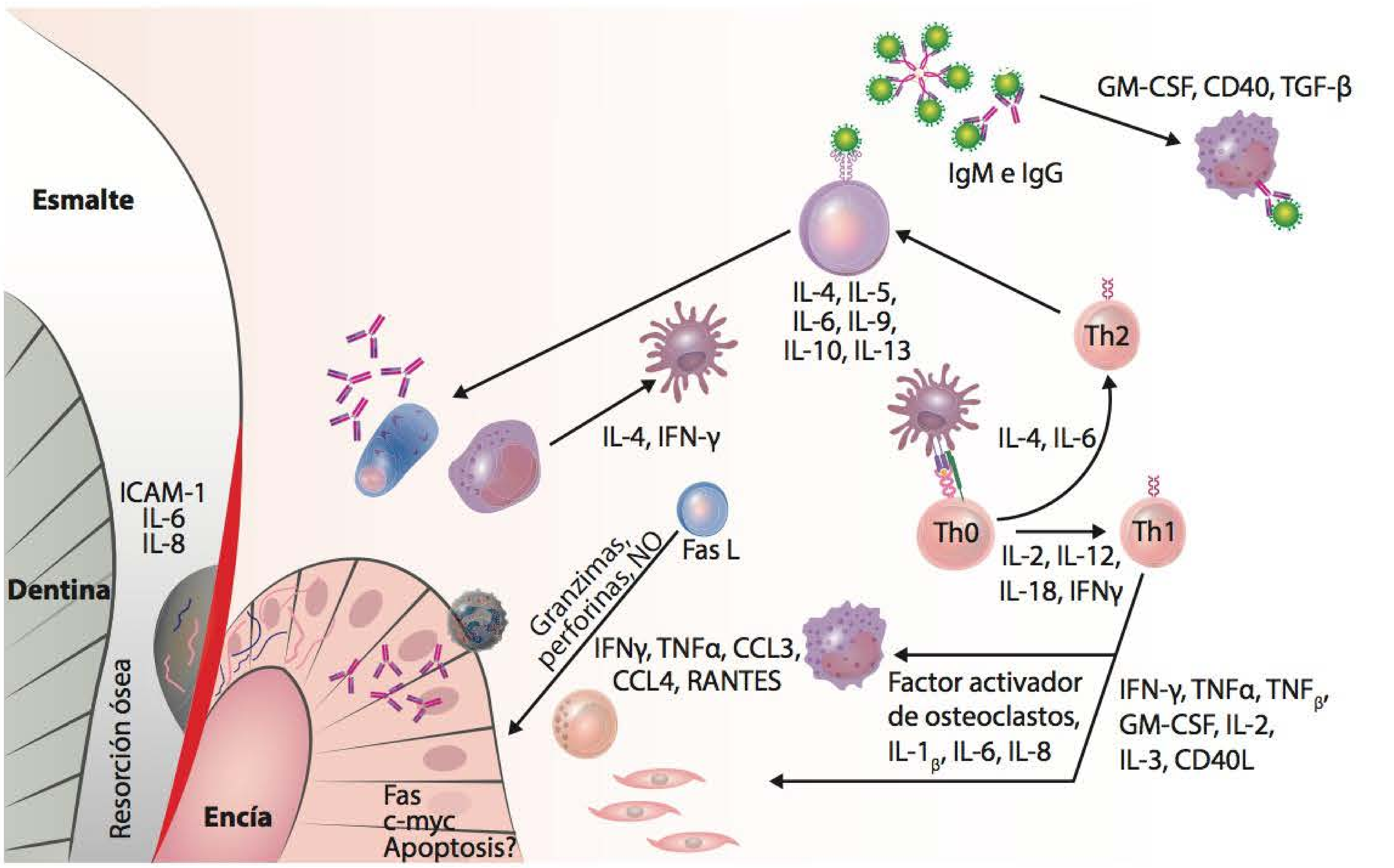


Figura 30-3. La estimulación y mecanismos de respuesta inmunológica en la enfermedad periodontal
Son eventos complejos, el contacto de los patógenos periodontales y sus productos interactúan con APC´s y neutrófilos, induciendo inicialmente una respuesta inflamatoria crónica, polarización de la respuesta inmunológica hacia Th1, Th2 y actividad apoptótica a nivel de los tejidos alveolares, además de la producción de anticuerpos específicos y citocinas relacionadas con el estrés celular.

booksmedicos.org

desarrollo embrionario; es un suceso dinámico que implica la muerte celular y es producido por diversos agentes físicos, químicos e infecciosos. Una vez que se detectan las células apoptóticas, son eliminadas rápidamente por medio de la fagocitosis sin liberar su contenido, a diferencia de la necrosis, en la que las membranas plasmática y nuclear se rompen, liberan su contenido e inducen una reacción inflamatoria local.

En la EP, los LPS de *P. gingivalis* favorecen la menor producción de TNF-α y la inducción tardía de la apoptosis en los neutrófilos relacionados con la inflamación local, lo que impide la secreción de citocinas antiinflamatorias, con lo que se prolongan la migración de los neutrófilos, la respuesta inflamatoria y el daño al tejido. Estudios *in vitro* con neutrófilos y células epiteliales estimuladas con *P. gingivalis* presentaron altos niveles de IL-1β, IL-8 e IL-6 en comparación con los registrados cuando estos tipos celulares fueron estimulados de forma individual, lo que sugiere la presencia de un efecto sinérgico entre ambos fenotipos celulares bajo el efecto bacteriano. La IL-1 es una citocina proapoptótica e IL-10 induce apoptosis en neutrófilos, pero tiene efectos protectores en las células epiteliales. Cuando estas dos citocinas aumentan y los neutrófilos entran en apoptosis, las células epiteliales permanecen viables; IL-6 e IL-8 atenúan la apoptosis de los neutrófilos. Cuando los niveles de IL-6 se incrementan los neutrófilos son viables y cuando decrecen comienza a hacerse evidente la apoptosis. La función de los neutrófilos es una variable importante en la EP, pues la presencia de neutropenia y las alteraciones en la función de los leucocitos ocasionan periodontitis generalizada.

Las células epiteliales constituyen la primera línea de defensa ante la presencia de las bacterias; estas células generan señales de auxilio para proteger el tejido periodontal por medio de señales quimioatrayentes de los neutrófilos y de todas aquellas células que intervienen en el proceso inflamatorio. La importancia de los neutrófilos en la protección del tejido gingival es notable, ya que son células con capacidad fagocítica que protegen al epitelio del daño producido por las bacterias, de la necrosis y de la inducción de la apoptosis. Otros estudios sugieren que la disminución en la apoptosis posiblemente es resultado del decremento en la expresión de los factores transcripcionales FOXO y caspasa-3 acompañado del aumento en la proliferación de los fibroblastos; esto contribuye al crecimiento fibrótico del tejido gingival. En un modelo experimental de fibrosis gingival inducida por fenitoina, se observó que los niveles del factor de crecimiento de tejido conectivo (CCN2/CTGF) están asociados al incremento de TGFβ1/CTGF y suprimen la actividad de la inmunidad adaptativa al disminuir la inflamación y la apoptosis de los fibroblastos, y estimular el crecimiento gingival.

Enfermedad periodontal y proteínas de choque térmico

Las proteínas HSP (del inglés *heat shock protein* o proteínas de choque térmico) son un grupo de moléculas muy conservadas filogenéticamente en su estructura, función bioquímica y modo de regulación; se expresan en todas las células eucariotes y procariotes y poseen gran homología entre especies, por lo que se considera que pueden presentarse reacciones cruzadas entre las moléculas propias y las derivadas de los microorganismos patógenos periodontales. Los pacientes con EP crónica producen anticuerpos de clase IgG contra Hsp60; esta proteína de choque térmico regula la expresión de la selectina E, las moléculas de adhesión celular 1, las moléculas de adhesión celular vascular y de IL-6 por el endotelio vascular. La Hsp60 puede tener una relación con la respuesta inflamatoria sistémica y la activación de la respuesta celular. Al utilizar anticuerpos monoclonales contra Hsp60 de *P. gingivalis* en un modelo de periodontitis experimental, se observó una amplia homología con la humana, ya que los anticuerpos reconocen a Hsp60 de *P. gingivalis* y disminuyen el efecto autorreactivo mediado por los linfocitos T y B, con la consecuente disminución en la activación de la respuesta celular acompañada de una menor destrucción de los tejidos periodontales. Al igual que *P. gingivalis, T. denticola* se asocia a la actividad citolítica sobre las proteínas de superficie mayor y del complejo de proteasas, además de que activa a los macrófagos vía LPS. Por su parte, Hsp70 actúa como un factor de supervivencia e inhibidor de la apoptosis y proporciona un ambiente protector al disminuir la expresión de las citocinas proinflamatorias y de NF-κB. La inhibición de este mecanismos protector en modelos experimentales que utilizan células endoteliales infectadas con *T. denticola* permite suponer que la integridad del tejido es un factor fundamental para evitar la inflamación grave, ya que tales células alteran la expresión de HSP y producen fenómenos apoptóticos, la reducción de la expresión de Hsp70 altera el plegamiento de las proteínas, y se

booksmedicos.org

activa la degradación proteolítica y la alteración de la homeostasis vascular.

Inmunosenescencia y enfermedad periodontal

El declive en la actividad del sistema inmunológico secundario al envejecimiento se refleja en alteraciones en la respuesta inmunológica innata y adaptativa. Uno de los principales problemas en los adultos mayores con enfermedad periodontal es una respuesta inflamatoria exacerbada hacia las bacterias anaerobias gramnegativas de la placa subgingival; este efecto puede ser producido por un estímulo constante a lo largo del tiempo. En dicho grupo etario se ha observado que los neutrófilos disminuyen su capacidad para efectuar la quimiotáxis, la fagocitosis y la producción de ROS, e incluso de la apoptosis, ya que las vías de señalización mediante GM-CSF, la unión a C5a o la respuesta a LPS no producen con la misma intensidad señales antiapoptóticas, aunque se conserva el mismo número de células. En los monocitos/macrófagos se presenta un fenómeno similar: disminuye la expresión de TLR-1 al -9, tienen menos capacidad de producir IL-6 en respuesta a *P. gingivalis*, así como de otras citocinas inflamatorias como TNF-α, IFN-γ e IL-12.

En este mismo sentido, otros mediadores de la inflamación aumentan con la edad, entre éstos PGE_2 que inhibe la producción de IL-12 y la activación de la respuesta mediada por las células. Respecto a la señalización, se ha observado que se reduce la actividad de STAT1α, y afecta la capacidad de los macrófagos para activarse vía IFN-γ; la baja en la expresión de MAPK, NF-κB y MyD88 sugiere la presencia de un efecto negativo en la activación celular, ya que son los principales adaptadores en el señalamiento de TLR. Otra alteración importante que se presenta con el envejecimiento es el cambio en el perfil de citocinas de Th1 (IFN-γ e IL-2) a Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13). En el caso de los linfocitos B, el nivel total de anticuerpos permanece casi inalterado, sólo que la proporción de anticuerpos dirigidos contra autoantígenos es mayor que aquellos dirigidos contra antígenos derivados de los microorganismos. En este escenario, el defecto presente en la EP puede radicar en una incapacidad para que las APC lleven a cabo su función y/o en una alteración en la capacidad de los linfocitos B para reconocer antígenos.

Como se puede apreciar, las alteraciones en la función en las células fagocíticas aumentan el estrés oxidativo y éste, a su vez, promueve el envejecimiento celular, el proceso inflamatorio crónico y la persistencia de los patógenos periodontales. Algunas enfermedades como diabetes mellitus, autoinmunidad, ateroesclerosis y otras muchas en las que la inflamación es la constante incrementan el riesgo de desarrollo de EP (Figura 30-4).

Marcadores de riesgo en caries dental y enfermedad periodontal

Una de las estrategias para disminuir la prevalencia e incidencia de las enfermedades bucodentales es la evaluación del nivel de riesgo; para ello se analiza la interacción de los principales componentes de la etiología de estas enfermedades, así como las condiciones de salud general.

Los principales componentes etiológicos son los hábitos alimentarios y la higiene; sin embargo, existen otras condiciones como las alteraciones en el flujo salival y la cantidad de microorganismos cariogénicos o patógenos periodontales presentes en la placa dental. Lo anterior, sumado a las condiciones generales de salud, ejerce un efecto sinérgico; de la misma forma, es posible establecer pronósticos sobre el progreso o la remisión de la enfermedad en función de las alteraciones en algunas variables bioquímicas.

En seguida se explican los principales marcadores de riesgo en caries dental y enfermedad periodontal.

Caries dental

Flujo salival: la permanencia de la saliva en la cavidad bucal es muy corta comparada con el tiempo que le toma a una célula bacteriana completar su ciclo de división, de tal forma que las bacterias no pueden sobrevivir si no desarrollan la habilidad de adherirse a las estructuras del huésped. La saliva, por medio de su acción mecánica, elimina las bacterias y los residuos de la boca; por lo tanto, un flujo salival bajo representa un factor de riesgo, ya que permite que los microorganismos cariogénicos se adapten al medio ambiente, establezcan mecanismos de adhesión y favorezcan la colonización y formación de la PDB. Se considera como un factor de riesgo un flujo salival

booksmedicos.org

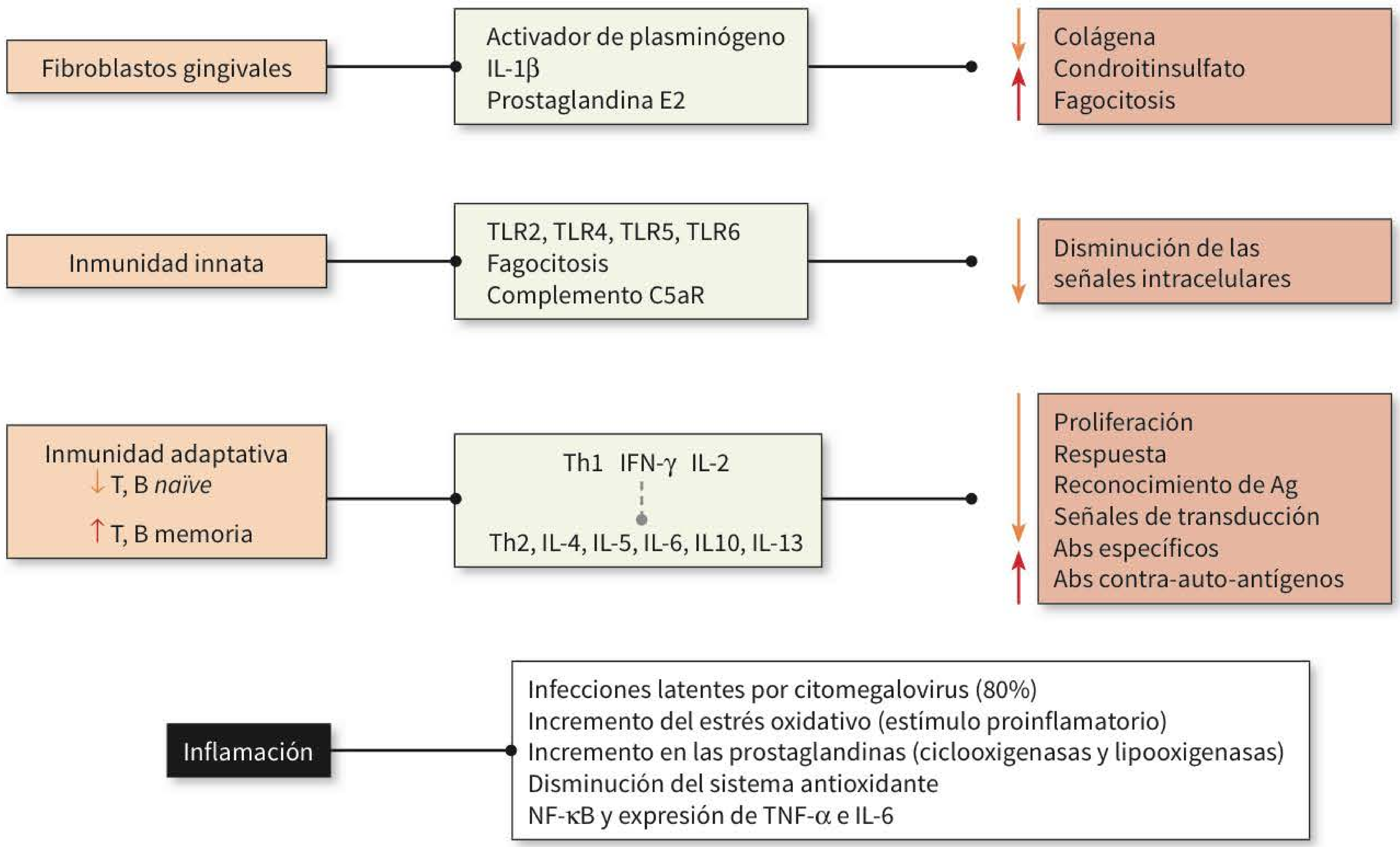


Figura 30-4. Respuesta inmunológica senescente en la EP
Los patógenos periodontales actúan sobre los mecanismos de la respuesta innata y adaptativa induciendo fenómenos característicos de una respuesta inmunológica senescente, disminuyendo la actividad inmunológica, estos efectos también se aprecian en los mecanismos de reparación de los tejidos gingivales y de sostén del diente ocasionando la pérdida de los mismos.

menor a 0.30 ml/min y de 0.7 ml/min en saliva estimulada (esto último se logra mediante la masticación de parafina o parafilm).

Capacidad amortiguadora de la saliva: la capacidad para neutralizar los ácidos producidos por el metabolismo bacteriano es un aspecto relevante en el desarrollo de la caries dental, ya que permite la remineralización del diente. Los individuos con baja capacidad amortiguadora son más susceptibles al desarrollo de caries que aquellos con una capacidad fisiológica o alta.

Proteínas salivales: el componente proteínico de la saliva es importante, pues algunas proteínas participan en la aglutinación de las bacterias: los niveles bajos de mucinas, como la MUC7, se relacionan con títulos altos de *S. mutans* en la saliva, las proteínas ricas en prolina (PRP) y las glicoproteínas salivales permiten la formación de la película adquirida, facilitan la adherencia de las bacterias y la aglutinación. Otras proteínas como las alfadefensinas HNP-1, -3, estaterina y cistatina S presentan altos niveles en sujetos libres de caries. La alta concentración de IgA específica es determinante en la eliminación de los microorganismos cariogénicos; otras proteínas como la albúmina, lactoferrina, lisozima y peroxidasa también se relacionan con la experiencia de caries.

Bacterias cariogénicas: la presencia de los agentes causales de la caries dental es determinante en la valoración del riesgo; se considera que una concentración de 10^5 UFC/mL de *S. mutans* en la saliva representa un riesgo alto. Lo mismo aplica en el caso de *Lactobacillus spp*, a pesar de que éste no participa en el proceso inicial de la caries dental. Una vez que se establece la lesión, la presencia de estos microorganismos ayuda a mantener el pH bajo; las concentraciones en la saliva iguales o mayores de 10^6 UFC/mL significan un mayor riesgo de desarrollo de caries, además de un indicador de alto consumo de carbohidratos (Tabla 30-2).

Otras bacterias asociadas con el inicio de la caries dental que no pertenecen al grupo de los estreptococos *mutans* son las especies de *Actinomyces* en la caries inicial o *Candida*, esta última puede ser un predictor de riesgo, ya que contribuye a la formación de ácido y a la disminución del flujo salival.

booksmedicos.org

Enfermedad periodontal

Flujo salival: la saliva es un fluido derivado de las glándulas salivales menores y mayores que se utiliza como un sistema importante y con alto valor predictivo en el diagnóstico de diferentes enfermedades de carácter infeccioso locales y sistémicas. La saliva está compuesta por trasudado de la mucosa bucal, agua, iones, enzimas y anticuerpos, así como por componentes derivados del líquido crevicular gingival. Este último proviene de los vasos del plexo crevicular y se produce por extravasación del plasma desde los capilares hasta la superficie del epitelio de inserción; algunos de sus componentes son proteínas plasmáticas, leucocitos, linfocitos, células epiteliales, bacterias, anticuerpos IgG, IgM e IgA, citocinas e interleucinas y gran cantidad de enzimas. Todos en conjunto conforman un sistema de vigilancia y protección inmunológica. La variación en la concentración o la presencia de algunos de estos componentes ayuda a predecir el riesgo o los niveles de daño al tejido.

Lactato deshidrogenasa (LDH): esta enzima es un marcador importante de EP, pues el incremento en sus niveles, así como en los de las isoenzimas LDH4 y LDH5 producidas por los fibroblastos se relacionan con la extensión del daño al periodonto y reflejan el establecimiento de la inflamación y la destrucción del tejido periodontal o la profundidad de la bolsa periodontal. El incremento de LDH y de las cuentas totales de *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia* son considerados predictores del progreso de la EP.

Metaloproteinasas de matriz (MMP): se trata de endopeptidasas dependientes de Zn^{2+} que participan en la degradación de la matriz de colágena extracelular y son derivados de leucocitos polimorfonucleares en las fases agudas de la EP. La colagenasa II o MMP-8 es la más potente e inicia la destrucción de la colágena de tipo I y III; los individuos con periodontitis tienen una concentración de MMP en saliva cuatro veces más alta, que sumada a la presencia de *P. gingivalis* y *Treponema denticola* en la biopelícula subgingival correlaciona con el estatus periodontal.

Esterasa: el incremento en los niveles de esta enzima y la presencia de cálculo dental o sarro están relacionados con periodontitis. Sus niveles se reducen rápidamente al efectuar el tratamiento.

Lisozima: participa en la eliminación de la placa debido a su capacidad de hidrolasa y actúa sobre la pared celular de las bacterias y sobre la matriz de la biopelícula. Las bajas concentraciones de esta enzima en la saliva son consideradas como un factor de riesgo.

Aspartato y alanin aminotransferasa (AST y ALT): estas enzimas son de utilidad en el pronóstico y tratamiento de la EP, ya que aumentan en los pacientes que desarrollan la enfermedad y sus niveles disminuyen de manera considerable después de la profilaxis periodontal.

Fosfatasa alcalina y lactoferrina: son indicadores de inflamación y reabsorción ósea en los pacientes con periodontitis y se encuentran en concentraciones altas en la saliva de estos pacientes comparada con la de sujetos sanos.

Cisteína: es producida por la inactivación de las cistatinas, que son inhibidoras de la cisteína proteasa que interviene en la destrucción del tejido periodontal. Los compuestos de azufre como la cisteína, cisteínglicina y glutatión –derivados de la actividad proteolítica de las bacterias– tienen una fuerte correlación con la profundidad de las bolsas periodontales.

Proteína C reactiva: se sintetiza en el hígado y es una proteína de fase aguda del proceso inflamatorio. Los niveles altos de esta proteína están muy relacionados con la periodontitis agresiva.

Osteoprotegerina: inhibe la diferenciación de los osteoclastos y promueve la resorción ósea. Junto con el receptor salival del NF-κB es un buen indicador de la actividad periodontal.

8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG): la presencia de 8-OHdG es un indicador de estrés oxidativo que induce daño en el DNA. Las deleciones de DNA mitocondrial en el tejido gingival son indicadores en la periodontitis crónica y sirven como indicador para evaluar la eficacia de los tratamientos.

Óxido nítrico: desempeña un papel importante en los procesos infecciosos; es sintetizado a partir de la L-arginina por la NO sintetasa y se asocia a la etiopatogénesis de la inflamación. En la periodontitis aumentan sus niveles en relación con la actividad inflamatoria periodontal.

Anticuerpos: interfieren en la adherencia y el metabolismo de los microorganismos en los pacientes con EP; los anticuerpos de clase IgA, IgG e IgM se encuentran elevados y se reducen con rapidez en respuesta al tratamiento.

Melatonina: interviene en el ciclo circadiano pero es un potente antioxidante, antiinflamatorio y conserva la integridad del tejido óseo; en los pacientes con EP sus niveles se encuentran reducidos.

Cortisol: los niveles incrementados en la saliva están asociados a fenómenos estresantes y, como

booksmedicos.org

consecuencia, a la inhibición de la respuesta inmunológica contra la inflamación.

Bacterias: la enfermedad periodontal y el proceso inflamatorio inicia en respuesta a la colonización subgingival por patógenos peridontales. Algunos estudios longitudinales establecen asociaciones entre *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromona intermedia* y *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus* y *Peptostreptococcus micros*, e incluso *Mycoplasma spp* y la presencia de periodontitis. La asociación entre la presencia de estas bacterias, la placa dental y los índices gingivales proporciona información importante al indicar la inflamación gingival y el progreso de la EP.

Para concluir, cabe mencionar que la multicausalidad de la caries dental y la enfermedad periodental establece retos para el diagnóstico, el valor pronóstico y, sobre todo, el control de estos padecimientos.

Resumen

La caries dental y la enfermedad periodontal son dos de las afecciones bucodentales de mayor prevalencia. En el desarrollo de ambas enfermedades juegan un papel relevante la placa dental (biopelícula dental), los microorganismos que conforman el microecosistema de los dientes y de los tejidos adyacentes (epitelio mucoso supra y subgingival), la mala higiene y la dieta. Por ejemplo, la desmineralización del esmalte de los dientes en la caries es inducida por el efecto de los ácidos que produce el metabolismo microbiano de los carbohidratos que se consumen en la dieta, mientras que en la enfermedad periodontal las enzimas proteolíticas de las bacterias periodonto patógenas degradan algunos componentes de los tejidos al estimular la respuesta inflamatoria. Los cambios inducidos en la flora son estimulados mediante la *comunicación* entre las bacterias, denominada *quorum sensing*. Los mecanismos de adhesión a los tejidos son diversos y representan la parte más importante en la colonización de las bacterias cariogénicas y los patógenos periodontales.

La respuesta inmunológica en las enfermedades bucodentales es un mecanismo complejo, ya que la localización de los dientes y las características del epitelio mucoso –a diferencia de otros sitios anatómicos–, obedece más al estimulo local que a la respuesta sistémica. El desprendimiento de las células bacterianas cariogénicas y la presencia de componentes bacterianos antigénicos estimulan el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT); en éste se encuentran sitios inductores de la respuesta inmunológica, en los que los linfocitos se activan para su función efectora.

En la enfermedad periodontal, el efecto necrótico inducido por los microorganismos y la liberación de los componentes celulares se suman para inducir la respuesta inflamatoria crónica y el daño al tejido; las células dendríticas, las células de Langerhans y los linfocitos intraepiteliales que se encuentran en las mucosas reconocen las moléculas antigénicas derivadas de los microorganismos, y estimulan los linfocitos T para inducir la expansión clonal y la diferenciación en una variedad de subpoblaciones, entre éstas Tc, Th1, Th2, Th17, Th22, Th9, Thf, Treg y, desde luego, los linfocitos B, estimulados por una variedad de citocinas y factores de crecimiento y diferenciación.

En la caries dental la participación de anticuerpos de clase IgA es determinante para neutralizar los mecanismos de adhesión de las bacterias cariogénicas que, en conjunto con la IgG e IgM transportada por medio del líquido crevicular gingival, representan la primera línea de defensa. En la enfermedad periodontal la respuesta de anticuerpos y la activación de la respuesta celular favorecen la eliminación de los microorganismos y estimulan los mecanismos de reparación de los tejidos de sostén asociados a los dientes.

Por último, es importante señalar que las enfermedades bucodentales tienen efecto sobre algunas condiciones de origen sistémico o crónicas no transmisibles, pues varias de las condicionantes para el desarrollo de las enfermedades bucodentales están involucradas en dichos padecimientos.

Lecturas sugeridas

Allen JE, Wyn TA. Evolution of Th2 immunity: A rapid repair response to tissue destructive pathogens. 2011. *Plos Pathogens*. 7 (5): 1-4.

Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokines on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. 2008. *J Dent Res*. 87 (9):817-828.

Kayal RA. The rol of osteoimmunology in periodontal disease. *Hindawi Publishing Corporation Biomed Research International*. 2013. 1-12.

Wu RQ, Zhang DF, Tu E, Chen QM, Chen W. The mucosal immune system in the oral cavity and orchestra of T cell diversity. *International Journal of Oral Science*. 2014. 6. 125-132.

Upadhyay J, Upadhyay RB, Agrawal P, Jaitley S, Shekhar R. Langerhans cells and their role in oral mucosal disease. 2013. *North American Journal of Medical Sciences*. 5 (9): 505- 514.

booksmedicos.org

Capítulo 31
Inmunología ocular

María del Carmen Jiménez Martínez
• Concepción Santacruz • Yonathan Garfias

Introducción

Contenido del capítulo

Inmunoprivilegio ocular y su contexto anatómico
Mecanismos de defensa ocular y su contexto anatómico
Lecturas sugeridas

La característica principal del ojo es permitir la visión. Cuando la luz llega al ojo, viaja por diferentes tejidos y compartimientos hasta llegar a la retina, en donde se inicia la respuesta sensorial. El paso de la luz a través del eje visual sólo es posible debido a la transparencia de algunas estructuras: córnea, humor acuoso, cristalino y humor vítreo. Para preservar esa transparencia, el aparato ocular está constituido por las mencionadas estructuras y por mecanismos que brindan protección e integridad al sistema visual, ya que protegen el ojo del ambiente externo y controlan los elementos de la respuesta inmunológica que pudieran ser deletéreos para la función. En este sentido, la respuesta inmunológica del ojo es única, ya que algunas de sus estructuras (la córnea, la cámara anterior y la retina) son sitios inmunoprivilegiados, mientras que otras (la conjuntiva y el tracto uveal) son capaces de exhibir importantes respuestas inmunológicas, lo que tiene implicaciones clínicas relacionadas con la inflamación y la angiogénesis.

Inmunoprivilegio ocular y su contexto anatómico

En la década de 1940, Peter Medawar realizó una serie de experimentos para trasplantar piel a la cámara anterior y el cerebro en ratones; su finalidad era estudiar los mecanismos de aceptación o rechazo a trasplantes. En esos ensayos observó ausencia de inflamación y pérdida del reconocimiento hacia los aloantígenos trasplantados; a los tejidos en los que no observó respuesta inmunológica los llamó *tejidos inmunoprivilegiados*. En la actualidad, el concepto de inmunoprivilegio se refiere al conjunto de mecanismos que permiten la regulación a la baja de la respuesta inmunológica en sitios en los que la función del órgano está relacionada con alguna función vital o con la reproducción.

Existen diversos mecanismos de inmunoprivilegio ocular (véase Tabla 31-1); uno de éstos es la ignorancia inmunológica. Tres estructuras anatómicas del ojo contribuyen a este mecanismo: la retina, en la que las uniones estrechas entre las células endoteliales que conforman los vasos sanguíneos

booksmedicos.org

Tabla 31-1. Mecanismos de inmunoprivilegio ocular
Ignorancia inmunológica a consecuencia de: a) barrera hematorretiniana, b) barrera hematoacuosa y c) privilegio angiogénico.
Expresión de moléculas no clásicas de MHC en la córnea.
Desviación inmunológica asociada con la cámara anterior (ACAID), desviación inmunológica asociada con la cavidad vítrea (VCAID).
Inducción de apoptosis de linfocitos activados por expresión de CD95L en células endoteliales corneales y retina.
Moléculas solubles que suprimen la respuesta inmunológica: TGF-β, trombospondina, α-MSH y VIP en humor acuoso y superficie ocular.
Moléculas de membrana que inhiben la activación de linfocitos T, como PDL1 en células endoteliales de córnea y epitelio pigmentario de retina.
Expresión de moléculas reguladoras del complemento en la córnea y la retina.

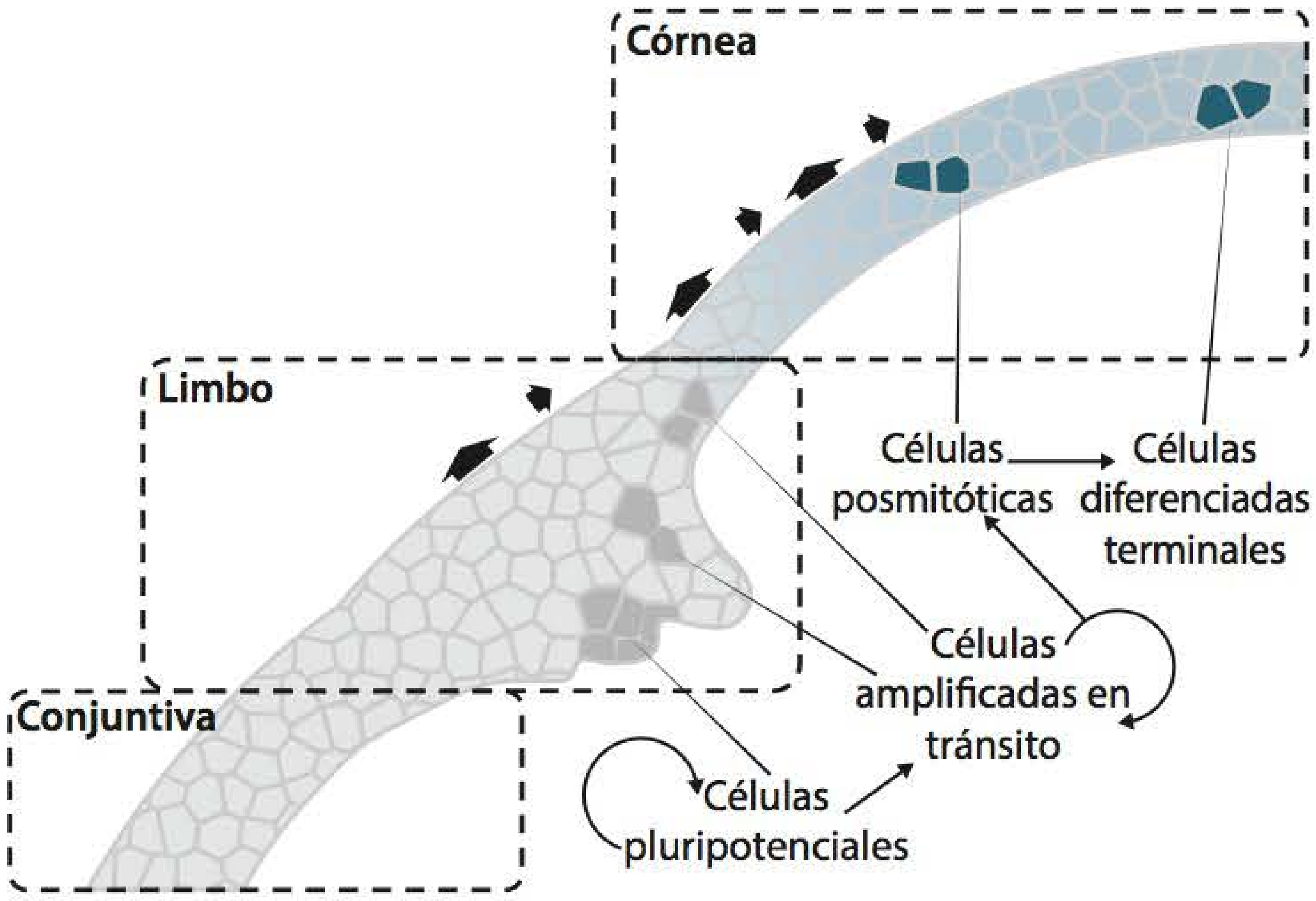


Figura 31-1. Limbo esclerocorneal
Obsérvese la capacidad de las células troncales limbales en la regeneración del epitelio corneal. Al proliferar y empezar su migración hacia la córnea se les conoce como células amplificadas en tránsito; después de dividirse se diferencian en células epiteliales corneales y reparan de esta manera la superficie corneal.

que la irrigan constituyen la barrera hematorretiniana (véase más adelante); el iris, en el que las uniones estrechas entre el epitelio del iris y el endotelio vascular favorecen la barrera hematoacuosa, y la córnea, que debido al privilegio angiogénico se mantiene como un tejido avascular que impide el acceso de linfocitos T activados.

La estructura anatómica que impide el ingreso de vasos a la córnea es el limbo esclerocorneal, una zona de transición de 1 a 2 mm de ancho, adyacente a la esclerótica, en la periferia de la córnea. El limbo es la fuente de células troncales y el sitio donde terminan los vasos sanguíneos conjuntivales y esclerales (Figura 31-1). Las células limbales humanas originan las células epiteliales corneales y producen factores antiangiogénicos que impiden la formación o presencia de vasos en la córnea (véase Tabla 31-2).

El control de la angiogénesis en la retina depende de las células del epitelio pigmentario de retina que producen el factor derivado de epitelio pigmentario (PEDF, por sus siglas en inglés). El PEDF disminuye la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés), disminuye la proliferación de células endoteliales inducida por VEGF, induce apoptosis en las células endoteliales y también induce apoptosis en los macrófagos, por lo que sus funciones también podrían estar asociadas con el control de la inflamación.

Tabla 31-2. Factores antiangiogénicos del ojo
Angiostatina
Antitrombina III
Endostatina (fragmento de colágeno XVIII)
Inhibidor activador del plasminógeno
Trombospondina 1
Retinoides
Derivados de la membrana basal endotelial de dominios no colagenosos (NC): arresten (α1(IV)NC1), canstatina (α2(IV)NC1) y tumstatina (α3(IV)NC1)
Receptor soluble de VEGF e isoformas VEGFxxxb
CD59
Factor derivado de epitelio pigmentario (PEDF)

Los procesos inflamatorios crónicos de la superficie corneal (como las infecciones virales por HSV1 [queratitis herpética]) pueden romper este equilibrio y favorecer la producción de factores proangiogénicos que estimulan las células endoteliales, favorecen la migración leucocitaria y generan nuevos vasos sanguíneos, con el consecuente daño a la superfice corneal (Figura 31-2). En la Tabla 31-3 se listan algunos de los factores angiogénicos inducidos por inflamación, que favorecen la vascularización corneal y la retiniana. Es importante mencionar que entre todos

booksmedicos.org

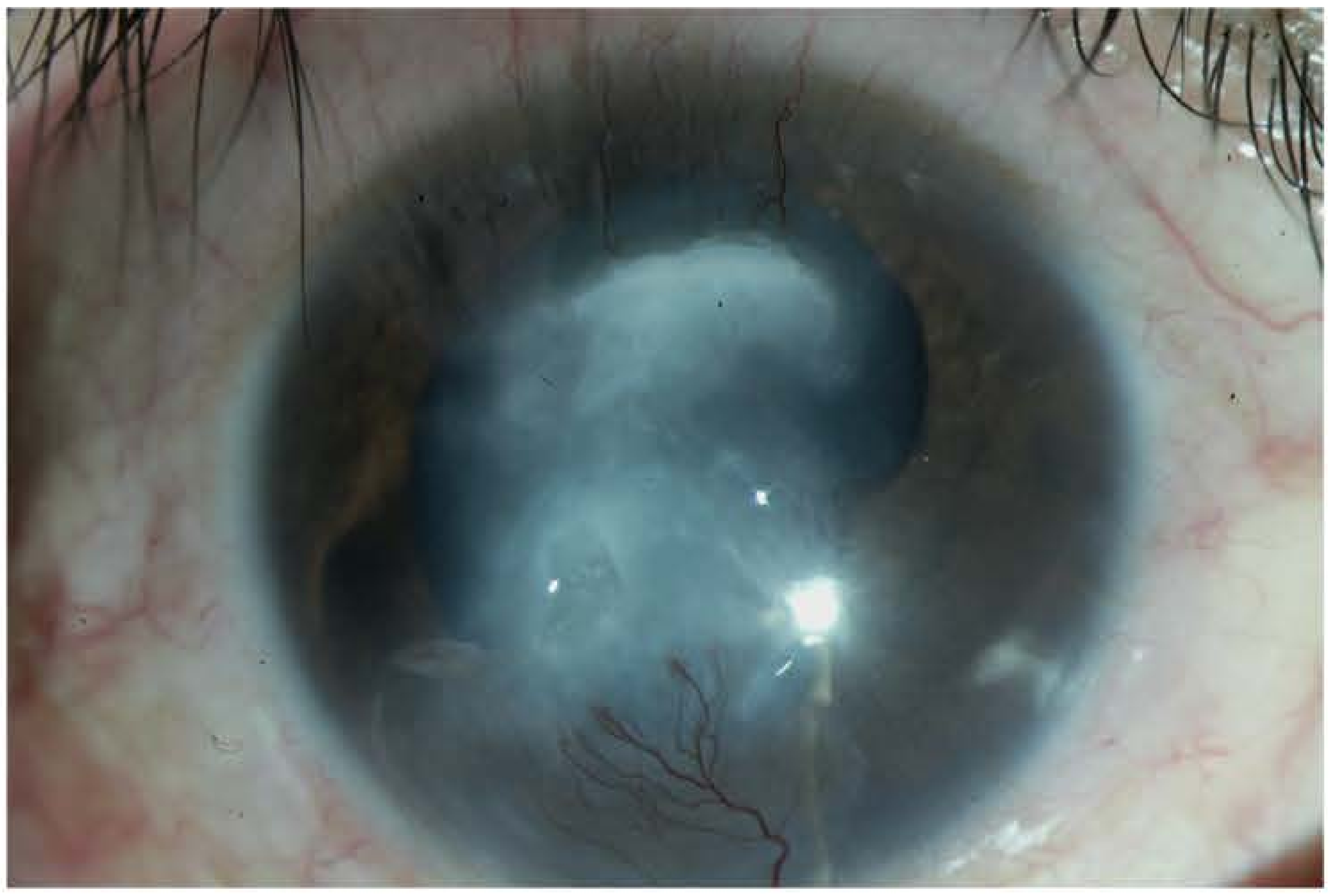


Figura 31-2. Fotografía clínica de un paciente con úlcera herpética en la que se observa vascularización corneal
Se observa vascularización periférica que parte del limbo inferior, central y paracentral, donde se aprecia una úlcera escavada hacia el meridiano de las VII, con aspecto ovoide de 2 mm y acompañada de edema. En la porción superior, antes del meridiano de la I se observa un vaso que se origina del limbo y se dirige hacia la porción central, y se observa en su terminación infiltrado blanquecino inflamatorio en forma de semiluna, con una reacción edematosa circunscrita a la lesión.

los factores angiogénicos, el VEGF pareciera jugar un papel preponderante en la neovascularización de los tejidos oculares; tal es el caso de la neovascularización en la retinopatía diabética (RD). La generación de nuevos vasos en la retina causa un daño irreversible a ésta; de hecho, la RD es la primera causa de ceguera en adultos que trabajan. Debido a esto muchas de las terapias biológicas actuales se enfocan al uso de Ab monoclonales dirigidos contra el VEGF, en especial en enfermedades que afectan la retina.

La córnea es un tejido avascular y transparente organizado en seis capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Dua, membrana de Descemet y endotelio. El epitelio corneal expresa moléculas de MHC-I no clásicas, lo que favorece mecanismos inmunológicos de tolerancia similares a los tejidos placentarios (véase Recuadro 31-1). Conviene mencionar que, a pesar de que la córnea es un tejido eminentemente inmunoprivilegiado, algunos de sus componentes tienen la capacidad de activar respuestas inflamatorias importantes. Tal es el caso de las células presentadoras de antígeno (APC) que se encuentran en el epitelio y el estroma corneal, y que funcionan como células centinelas. Las células dendríticas (DC) juegan un papel muy importante en la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa corneal y, según la magnitud de su activación, pueden o no romper el inmunoprivilegio de la superficie corneal.

Por largo tiempo se pensó que las DC sólo se encontraban en la conjuntiva y en la parte periférica de la córnea, pero en los últimos años se caracterizaron DC en la parte central corneal. En condiciones no patológicas, el estroma corneal contiene un número significativo de DC cuya maduración está determinada por la expresión de CD45, CD11c, CD40, CD80 o CD86 posterior a un estímulo antigénico o dañino. Las DC corneales pueden activar linfocitos T por medio de moléculas de MHC clásicas, cooperar con la formación de anticuerpos timo dependientes e inducir tolerancia. Bajo ciertos estímulos (p. ej. infecciones, traumatismos o manipulación de tejidos) se ha visto un incremento de DC MHC-II^{+} en la parte central del estroma corneal. Por otra parte, las APC que se encuentran en la periferia de la córnea expresan CD11c, pero los estímulos mencionados pueden incrementar la expresión de CD80, CD86 y CD40, lo que favorece la activación de linfocitos T. Además, la córnea también puede albergar APC derivadas de la médula ósea (monocitos/macrófagos) con

Tabla 31-3. Factores angiogénicos inducidos por la inflamación crónica e involucrados con la vascularización corneal y retiniana

Tipo de mediador	Ejemplo
Citocinas	TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, G-CSF, GM-CSF, oncostatina M, MIF
Quimiocinas/receptores de quimiocinas	CXCL8, CXCL5, CXCL1, CXCL6, CXCL12, CX3CL1, CXCR2, CXCR4, CCR2
Moléculas de matriz extracelular	Colágeno tipo 1, fibronectina, laminina, vitronectina, tenascina, proteoglucanos
Moléculas de adhesión	Integrinas β1 y β3, CD62E, VCAM1, ICAM2, CD34, MUC18, CD31, CD105, JAM-A, JAM-C
Enzimas proteolíticas	MMP, activadores de plasminógeno
Factores de crecimiento	VEGF, αFGF, βFGF, HGF, HIF-1, HIF-2, PDGF, EGF, KGF, IGF-I, TGF-β
Otros	Angiopoyetina, angiotropina, pleiotrofina, survivina, COX/PGE$_2$, NO, endotelina-1, histamina, sustancia P, adenosina, eritropoyetina, prolactina, trombina

booksmedicos.org

capacidad fagocítica (Figura 31-3). Cabe destacar que los fenómenos de activación y maduración de las APC corneales están involucrados en el reconocimiento de aloantígenos posterior a un trasplante corneal; la activación de las APC que migran a la córnea trasplantada puede tener un papel fundamental en los mecanismos de rechazo crónico del injerto corneal. Interesantemente, la reparación de la superficie ocular puede inducirse eficientemente controlando el proceso de inflamación y cicatrización con membrana amniótica (ver recuadro 31-1).

Las DC corneales y otras células epiteliales oculares también producen moléculas solubles que suprimen la respuesta inmunológica; estas moléculas incluyen el factor de crecimiento transformante-β (TGF-β) y la trombospondina. El TGF-β permanece en humor acuoso de forma inactiva hasta ser activado por la trombospondina; una vez activo, el TGF-β regula de modo negativo la expresión de moléculas coestimulatorias y la activación de linfocitos T. Este último mecanismo de regulación negativa es parte de otro proceso de inmunoprivilegio denominado desviación antigénica relacionada con la cámara anterior (ACAID).

La función de las APC durante la ACAID es capturar antígenos derivados del ojo y transportarlos a los órganos linfáticos secundarios, los ganglios locales (p. ej., los que drenan los linfáticos conjuntivales), los ganglios mesentéricos y el bazo. Este último es el órgano en el que se describió el mecanismo de ACAID. En el bazo, las APC provenientes del ojo presentan el Ag a diferentes poblaciones celulares y, dado que esas APC se encuentran en un ambiente supresor rico en TGF-β, al presentar el Ag se desenvuelven como células tolerogénicas; es decir, producen también TGF-β. Los linfocitos activados por el antígeno presentado por la DC tolerogénica (linfocitos T alfa-beta, gama-delta y linfocitos T asesinos naturales [NKT]) contribuyen con más producción de TGF-β e IL-10. Ese microambiente inmunosupresor induce la diferenciación de linfocitos T reguladores, lo que asegura que cuando los linfocitos T específicos de antígenos oculares regresen a la cámara anterior reconozcan el Ag y originen intraocularmente más citocinas reguladoras de la respuesta inmunológica (TGF-β e IL-10).

Otras moléculas solubles que contribuyen al inmunoprivilegio ocular y que se encuentran de manera constitutiva en el humor acuoso y sobre la superficie ocular son la hormona estimuladora de melanocitos (α-MSH) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). La α-MSH es un péptido de 13 aminoácidos derivado de la proopiomelanocortina, capaz de suprimir la respuesta inflamatoria sistémica inducida por endotoxina, IL-1 y TNF-α. La α-MSH puede regular de modo positivo su producción y su propio receptor, favorece la síntesis de IL-10 por macrófagos y DC, e inhibe la generación de intermediarios reactivos de oxígeno. Debido a lo anterior, α-MSH regula negativamente la presentación de Ag y favorece la

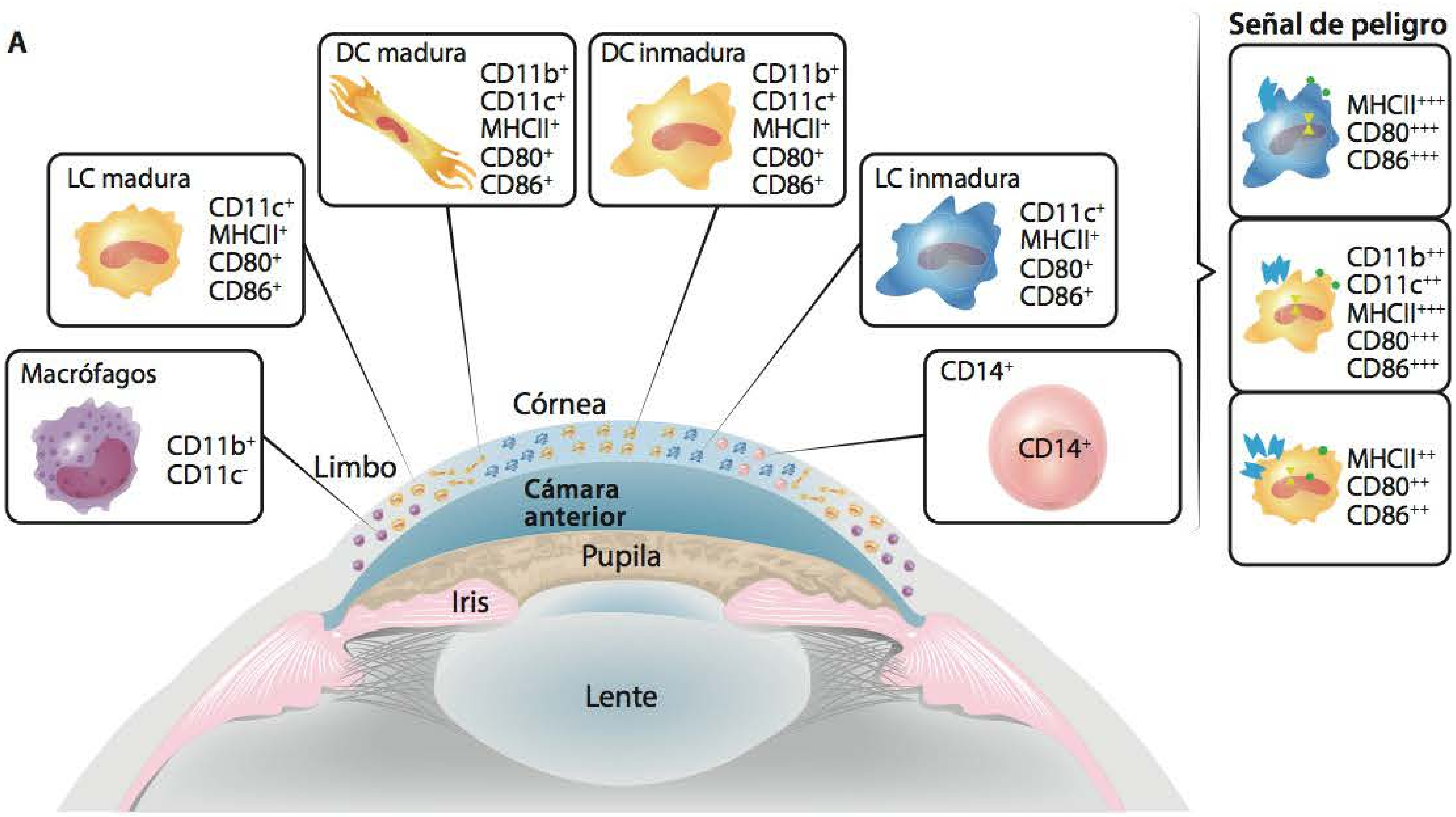


Figura 31-3. Distribución de células presentadoras de antígeno en la córnea
A. Estado no inflamatorio. **B.** Estado inflamatorio, las APC que se encuentran en el centro de la córnea se activan y expresan moléculas asociadas con la presentación de antígeno; las células de la periferia de la córnea migran hacia el sitio de lesión.

booksmedicos.org

Recuadro 31-1. Usos terapéuticos de la membrana amniótica en la reparación de la superficie ocular

La placenta humana a término posee un diámetro aproximado de 15 a 25 cm, su espesor es de 3 cm, pesa de 500 a 600 g y está compuesta de dos estructuras independientes que se denominan membrana amniótica (MA) y corion. La MA o amnios es una estructura de 40 μm de espesor, recubre la placenta por su cara fetal, es transparente y no tiene vasos sanguíneos ni linfáticos. Histológicamente se encuentra formada por una monocapa de células epiteliales que se asientan sobre una membrana basal continua, que a su vez se adhiere a la matriz estromal, principal componente de la MA (Figura 31-1-1).

En 1910, Davis reportó por primera vez el uso de amnios como injerto de piel; tres años después, en 1913, Stern y Sabella, mientras trabajaban de manera independiente con MA en el tratamiento de quemaduras y úlceras cutáneas, reportaron un menor número de infecciones, mayor velocidad de reepitelización y menor dolor en los pacientes que habían recibido injertos de MA. En oftalmología, De Rötth la utilizó en 1940 en la reconstrucción de la superficie ocular en pacientes con simbléfaron. Más tarde, en 1946, Sorsby reportó su uso en quemaduras oculares por cal. Después de la Segunda Guerra Mundial se perdió la historia de las publicaciones oftalmológicas y es unos 30 años después, en 1989, cuando la reconstrucción física de la superficie ocular con MA se dio a conocer de nuevo por Horacio Serrano, un médico oftalmólogo español nacionalizado venezolano. En un viaje de trabajo a Rusia, Serrano visitó a Ernst Muldashev, un médico conocido localmente por sus trasplantes biológicos y en el ojo aplicando lo que denominaba *tejido conjuntival*. Muldashev se rehusaba a explicar qué tipo de tejido era, aduciendo motivos de patente. Al regresar a Venezuela, Serrano utilizó algunos de los tejidos de Muldashev para tratar pacientes con quemaduras oculares y tuvo grandiosos resultados, mismos que difundió en varias conferencias por Latinoamérica. En República Dominicana operó algunos otros casos con el Dr. Juan Batlle quien, al realizar el análisis histológico de los tejidos de Muldashev, *descubrió* que se trataba de membrana amniótica. En 1992, Batlle confió este conocimiento a Scheffer Tseng, un oftalmólogo que trabajaba en el Hospital Bascom Palmer de Miami, Florida. En 1993, Tseng publicó en inglés *sus* resultados oftalmológicos con la MA, lo que generó desde entonces un auge del uso de la MA en la reconstrucción de la superficie ocular. El uso terapéutico de la MA como trasplante en México fue autorizado hasta que el amnios fue legalmente reconocido como tejido el 26 de marzo de 2014, cuando el Diario Oficial de la Federación incluyó dentro de los bancos de tejidos los bancos de amnios.



Figura 31-1-1. Corte transversal de membrana amniótica (MA) Microfotografía en campo claro de una MA teñida con hematoxilina-eosina, aumento 200×. Fuente: Biología Celular y Tisular, Banco de Amnios, Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología, Fundación Conde de Valenciana, IAP.

Algunas de las enfermedades oftalmológicas que son susceptibles de tratamiento con MA incluyen las queratitis ulcerativas infecciosas, las perforaciones corneales por deficiencia de vitamina A, los defec-

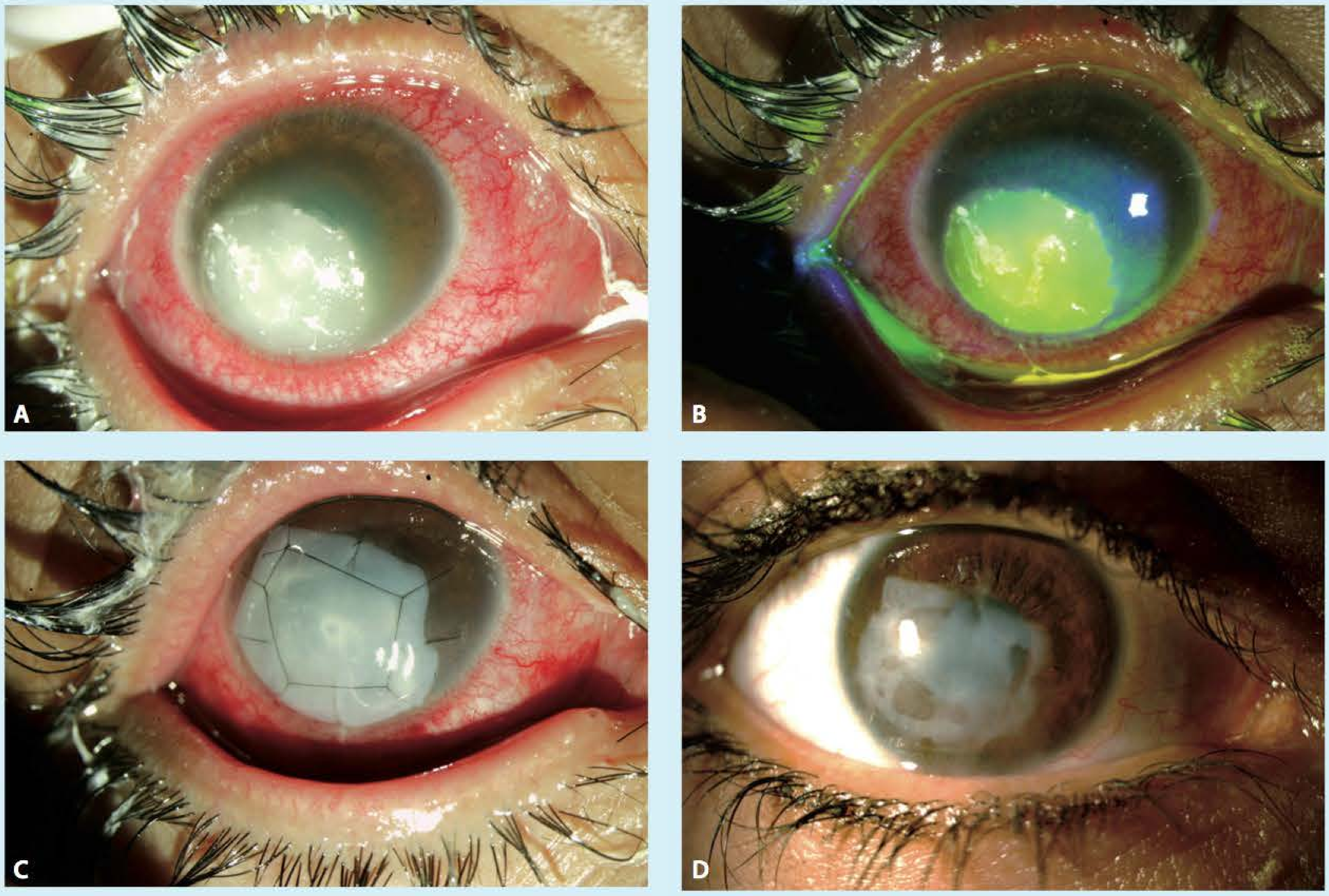
actividad de los linfocitos Treg. Por otra parte, el VIP (un péptido constituido por 28 aminoácidos) es capaz de inducir la producción de citocinas antiinflamatorias (IL-10 y TGF-β) y en modelos murinos de infección ocular, regular en forma negativa la síntesis de TNF-α, IL-1, IL-6, IL-12 e IFN-γ. Un mecanismo similar a la ACAID es la desviación inmunológica asociada a la cavidad vítrea (VCAID, por sus siglas en inglés); los Ag introducidos a la cavidad vítrea o introducidos al espacio subretinal inducen una desviación inmunológica indistinguible de la ACAID, lo que favorece una supresión de la respuesta inflamatoria dependiente de linfocitos T y específica del antígeno en cavidad vítrea y retina.

booksmedicos.org

tos epiteliales persistentes, la insuficiencia limbal, los defectos conjuntivales extensos, el simbléfaron y el pterigión, entre otras.

Los efectos terapéuticos propuestos para la MA son la promoción de la epitelización, la inhibición de la angiogénesis, la inducción de apoptosis e inhibición de la proliferación de células mononucleares de la sangre periférica, la inhibición de la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias, la inhibición de la expresión de PRR y de la traslocación de NF-kB a núcleo. También se ha utilizado en la medicina regenerativa, para la expansión *ex vivo* de células epiteliales corneales/limbales y endoteliales corneales.

El uso de la MA ha impactado otras especialidades médicas, ya que ha sido utilizada en reconstrucciones vaginales, reconstrucción de vejiga como sustituto de peritoneo, timpanoplastias, quemaduras extensas de piel, etcétera.



Figuras 31-1-2 A, B, C, y D. Fotografías clínicas del uso clínico de la membrana amniótica
En un paciente con queratitis infecciosa, se observa en **A.** el infiltrado inflamatorio en el estroma corneal; **B.** úlcera epitelial con tinción de fluoresceína e iluminación con filtro azul de cobalto; **C.** mismo paciente en el posoperatorio inmediato, colocación de membrana amniótica (MA) sobre lesión epitelial, y **D.** posoperatorio tardío, se observa reabsorción/integración parcial de la MA y eficiente reepitelización corneal.
Fotografías cortesía del Dr. Alejandro Navas, Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva, Instituto de Oftalmología, Fundación Conde de Valenciana, IAP.

Si alguno de los mecanismos fallara o no se pudiera contener la llegada intraocular de linfocitos T activados, las células endoteliales de la córnea expresan de modo constitutivo CD95L (CD178), lo que causa la muerte por apoptosis de los linfocitos activados mediante la interacción con CD95. La CD95L también se expresa en otros sitios estratégicos del ojo, como retina, iris y cuerpo ciliar. Otra molécula que contribuye a la apoptosis celular es TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionada al TNF), el cual (además de expresarse en la retina y el endotelio corneal) puede ser secretado de forma soluble por el epitelio conjuntival y corneal hacia la lágrima. Al parecer las funciones del TRAIL están asociadas también con

booksmedicos.org

la *inmunovigilancia* antitumoral. Además, las células endoteliales corneales y las células del epitelio pigmentario de la retina expresan PDL-1, una molécula tipo B7 que inhibe la activación de linfocitos T.

La regulación de la activación del complemento es un mecanismo más de control de la respuesta inflamatoria ocular. Las células epiteliales y endoteliales corneales y las células de retina inhiben la activación del complemento mediante CD55 y CD59. Asimismo, se ha reportado que polimorfismos en el factor H contribuyen en la fisiopatología de la degeneración macular relacionada con la edad, primera causa de ceguera en el mundo. La Figura 31-4 resume los mecanismos de inmunoprivilegio ocular descritos para la córnea y la cámara anterior.

Conviene en particular describir la barrera hematorretiniana, ya que a menudo la afectan numerosas enfermedades inflamatorias muy frecuentes en la población mexicana, como la retinopatía diabética.

La función de la retina es percibir la luz, con lo que comienza a integrarse la información visual. La retina se encuentra irrigada por vasos provenientes de la coroides que pueden formar plexos superficiales y profundos que atraviesan la retina, pero respetan la fóvea (Figura 31-5). Histológicamente la retina está conformada por 10 capas:

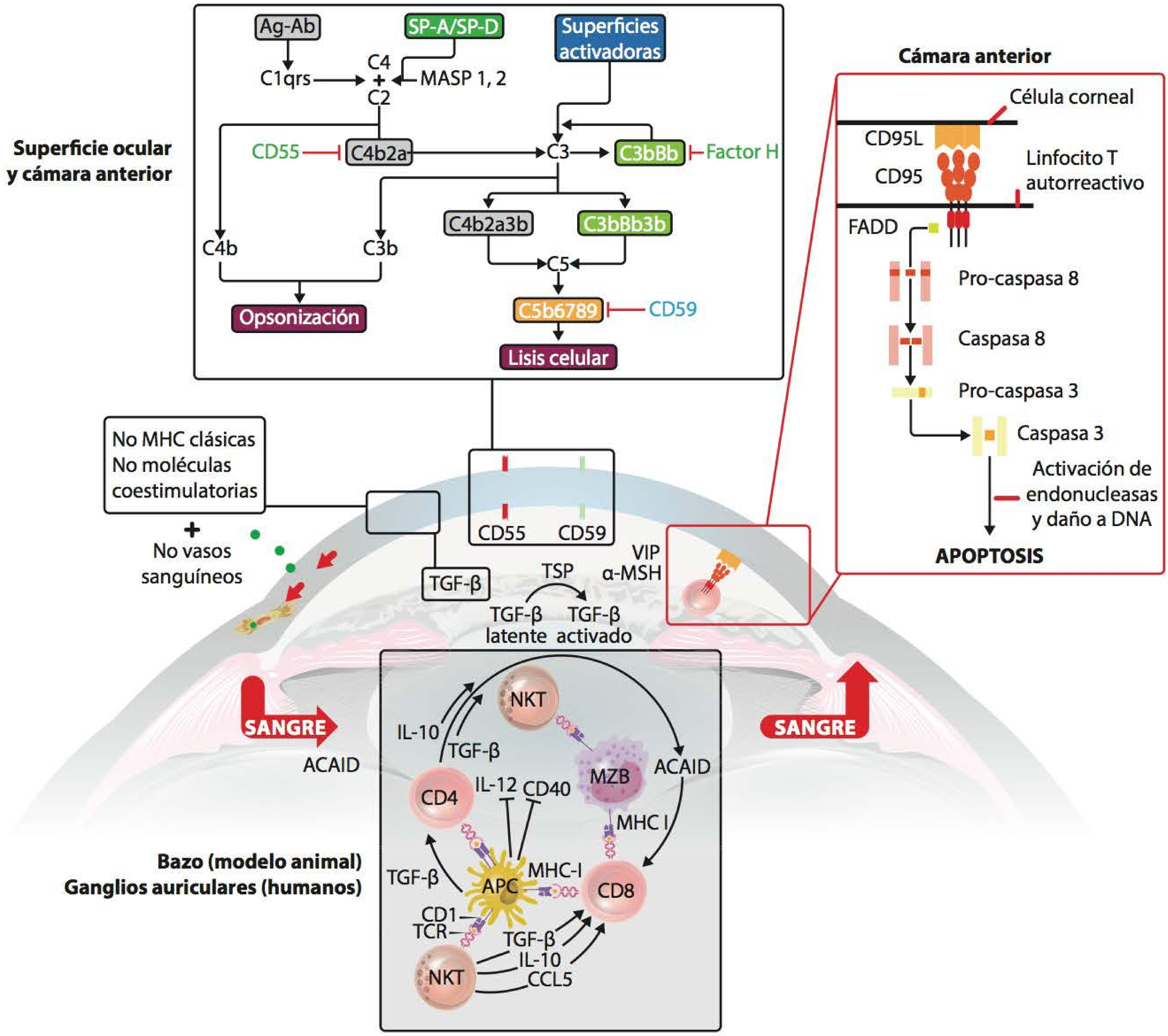


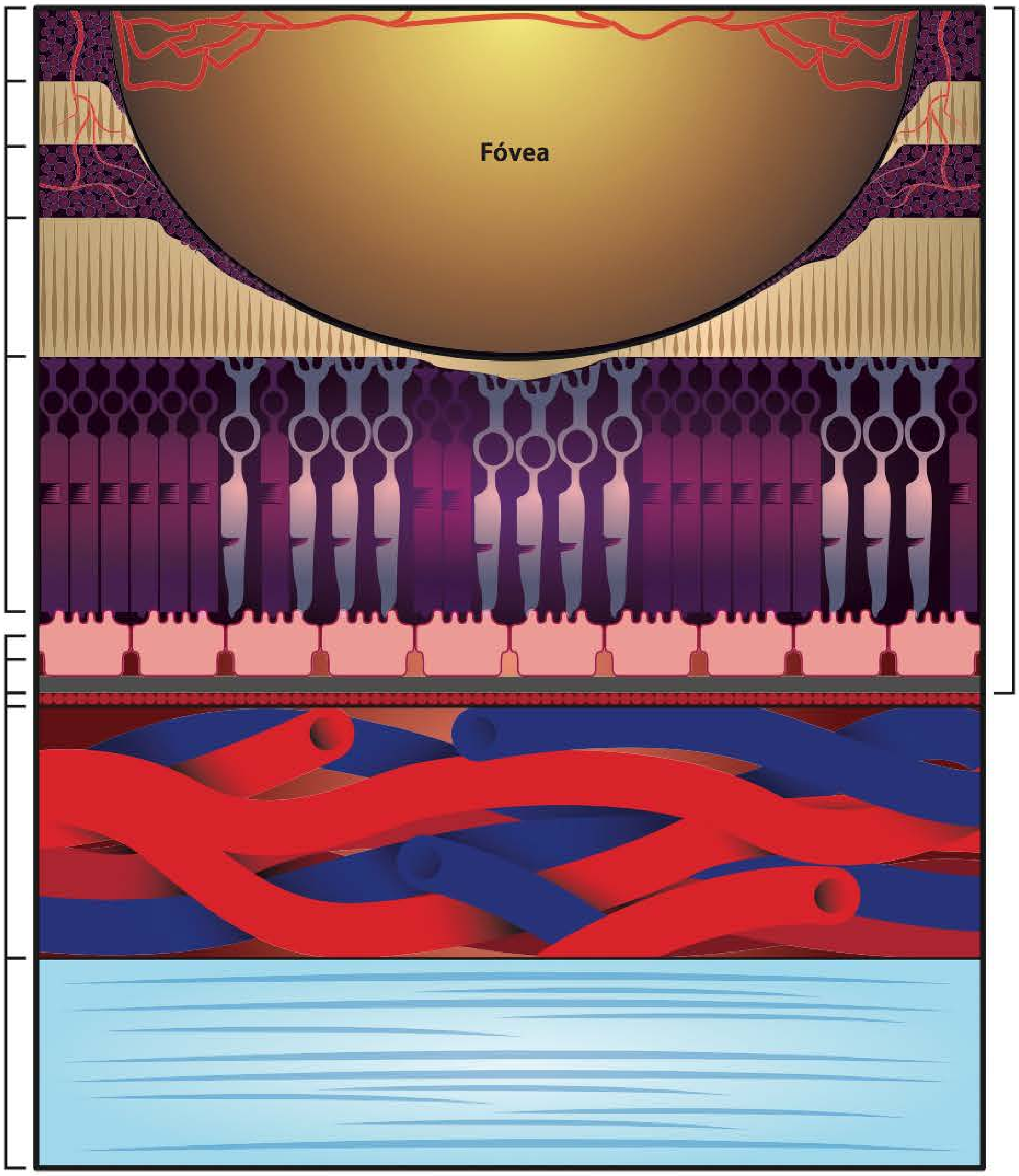
Figura 31-4. Representación esquemática de los diferentes mecanismos de inmunoprivilegio

Se observan los mecanismos que participan en la regulación de la respuesta inflamatoria en córnea (ignorancia inmunológica, expresión de moléculas no clásicas de MHC, regulación de la activación de complemento); en cámara anterior (regulación de complemento, inducción de apoptosis de linfocitos T activados, microambiente supresor, ACAID).

ACAID. Desviación inmunológica asociada a la cámara anterior (por sus siglas en inglés)

booksmedicos.org

A



B

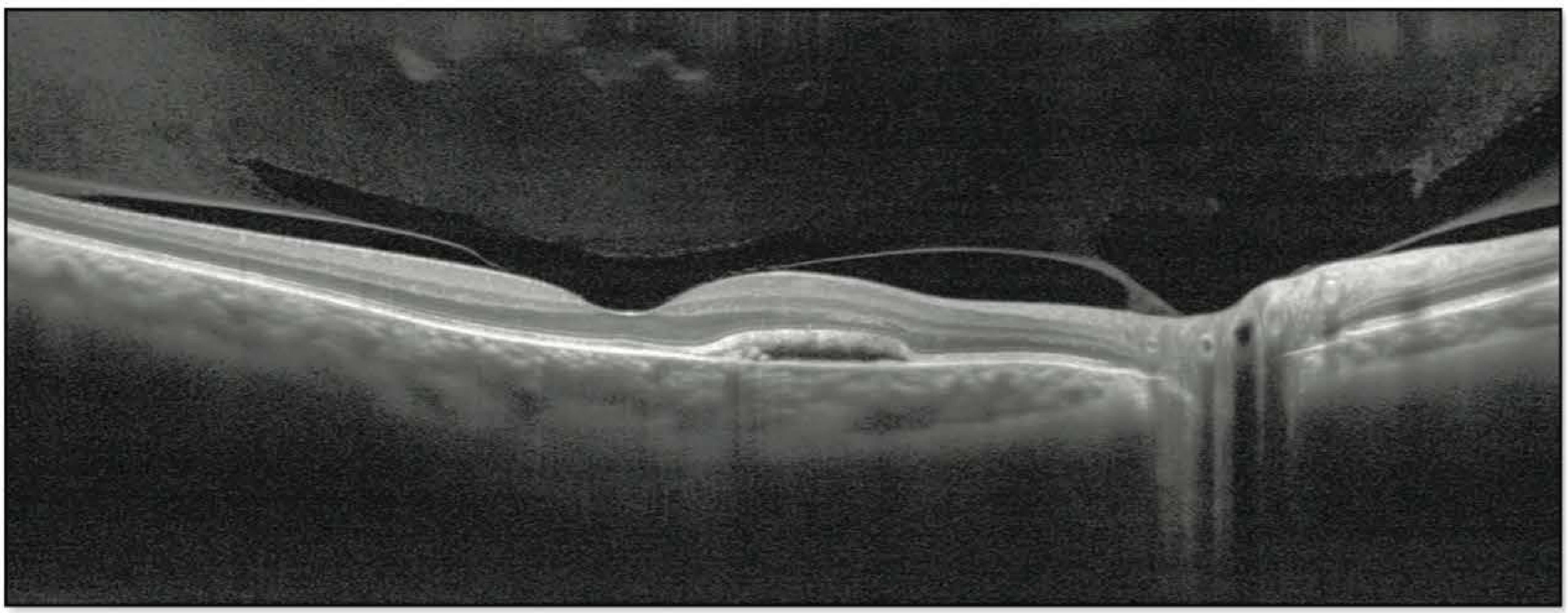


Figura 31-5. **Disposición de los vasos coroideos, retina y barrera hematorretiniana**
A. Se observan los vasos coroideos y su estrecha relación con la retina; **B.** Cambios en retina y barrera hematorretiniana en degeneración macular relacionada con la edad. Imagen por Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral. Se observa presencia de líquido subretiniano perifoveal y desprendimiento de vítreo posterior parcial. Imagen cortesía del Dr. Sergio Groman Lupa. Departamento de Inmunología, Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana, IAP".

booksmedicos.org

1. Epitelio pigmentario de la retina (RPE): transporta agua del espacio subretiniano o del lado apical hacia la sangre o hacia el lado basolateral; además, es un epitelio transportador de iones.
2. Capa de células fotorreceptoras: formada por los segmentos más externos de los conos y bastones.
3. Capa limitante externa: formada por uniones intercelulares del tipo zónula adherente entre las células fotorreceptoras y las células de Müller.
4. Capa nuclear o granular externa: integrada por los núcleos celulares de las células fotoreceptoras.
5. Capa plexiforme externa: es el sitio de sinapsis entre las células fotorreceptoras y las células bipolares.
6. Capa nuclear o granular interna: conformada por los núcleos celulares de las células bipolares, las células horizontales y las células amacrinas.
7. Capa plexiforme interna: es el sitio de sinapsis entre las células bipolares, amacrinas y ganglionares.
8. Capa de las células ganglionares: integrada por los núcleos de las células ganglionares.
9. Capa de fibras del nervio óptico: formada por los axones de las células ganglionares que forman el nervio óptico.
10. Capa limitante interna: separa la retina del humor vítreo y ofrece una limitante en la difusión de macromoléculas mayores a 148 kDa, pero permite el paso de moléculas menores.

La barrera hematorretiniana (BHR) consiste en una BHR interna y una BHR externa; tiene un papel fundamental en la regulación del microambiente retiniano, ya que regula la entrada de líquidos y macromoléculas.

La BHR interna es establecida por uniones estrechas o *zonula ocluddens* entre las células reninianas endoteliales que descansan sobre una lámina basal cubierta por las terminaciones de astrocitos y las células de Müller. Aunque se han descrito pericitos, éstos no se encuentran en contacto continuo con las células endoteliales, por lo que se piensa que no participan en forma importante en la BHR interna.

Las uniones estrechas tienen alta resistencia eléctrica (1 000 a 3 000 ohm/cm^2) y están conformadas hasta por 40 proteínas diferentes que funcionan como proteínas que regulan el flujo paracelular (p. ej., claudinas y ocludinas), Figura 31-5. En pacientes con HIV, se ha demostrado que la exposición al virus disminuye la expresión de estas moléculas y aumenta la producción de IL-6 y MCP-1, lo que favorece la disrupción de la barrera y, por lo tanto, la retinopatía asociada a HIV. Asimismo, en condiciones de hipoxia las células de Müller pueden secretar VEGF, que a su vez induce la síntesis de metaloproteasas 2 (MMP2) producidas por las células endoteliales; esto genera neovascularización y disrupción de la barrera, como ocurre en la retinopatía diabética.

La BHR externa está formada por las uniones estrechas entre las células del epitelio pigmentario de la retina. El RPE descansa sobre la membrana de Bruch, que separa la retina neural de los vasos largos y fenestrados de la coroides (coriocapilaris). Su función es regular el acceso de nutrientes de la sangre a los fotorreceptores y eliminar los productos de desecho, lo que mantiene la adhesión retiniana. En la degeneración macular asociada con la edad, se ha observado que los vasos de la coriocapilar proliferan de modo anómalo y atraviesan la membrana de Bruch hacia el espacio subretiniano, para generar un incremento en el líquido o la sangre hacia ese espacio y favorecer el desprendimiento del RPE o la pérdida de la visión central. Las moléculas implicadas en este proceso son VEGF, bFGF y PEDF, mismas que colaboran con el desarrollo de la neovascularización coroidal.

Mecanismos de defensa ocular y su contexto anatómico

La mayor capacidad de respuesta inflamatoria en el ojo reside en el tejido linfoide asociado con el ojo (EALT); sin embargo, recientemente se ha demostrado que otras estructuras oculares como el tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) tienen la capacidad de montar respuestas inflamatorias robustas, lo que tiene importantes implicaciones en el entendimiento de la fisiopatología de las uveítis.

El EALT está constituido por la glándula lagrimal, por áreas dispersas y organizadas de linfocitos (que forman colecciones no encapsuladas de tejido linfoide asociado con la conjuntiva [CALT]) y por el tejido linfoide asociado con la vía de drenaje lagrimal (LDALT). Estas tres estructuras se conectan entre sí de manera continua por la lágrima que procede desde el sistema lagrimal.

La glándula lagrimal es responsable de secretar diferentes proteínas, electrolitos y agua que ayudan a proteger y nutrir la superficie ocular. La componen células acinares multilobulares, ductales y mioepiteliales. Las células acinares representan 80% de la glándula lagrimal y constituyen el sitio de

booksmedicos.org

síntesis, almacenamiento y secreción de proteínas que son cruciales para mantener la integridad de la superficie ocular contra patógenos. Las proteínas más abundantes en la secreción lagrimal son lipocalina, lactoferrina y lisozima.

En todo el espesor de la glándula hay numerosos linfocitos B productores de IgA como en otras mucosas; el receptor pIgR permite el paso de IgA e IgM a la lágrima y al ser escindido proteolíticamente de la membrana apical epitelial continúa a modo de componente secretor. Se calcula que hay entre 29 y 33 mg/100 mL de IgA en el líquido lagrimal. Las citocinas lagrimales IFN-γ y TNF-α han sido descritas como inductoras de pIgR en la membrana de la célula epitelial glandular. Por otra parte, los cambios sutiles en la concentración de proteínas lagrimales se pueden detectar según la posición del párpado y ojos cerrados contra ojos abiertos, por lo que algunos autores han sugerido que estas diferencias pudieran tener alguna implicación biológica. En este sentido, al abrir los ojos después de dormir existen concentraciones incrementadas de IgA, lisozima, C3 de complemento y albúmina en la lágrima, mientras que cuando se tiene el ojo abierto a lo largo del día, todas estas proteínas tienden a disminuir de manera notable. Otros factores, por ejemplo el uso de lentes de contacto durante la noche, pueden modificar este delicado equilibrio e inducir la acumulación de PMN en la lágrima por la mañana y aumentar la concentración de VEGF lagrimal.

Como ya se mencionó, la película lagrimal constituye la vía de comunicación del EALT. Lo anterior es posible por medio de una barrera de lubricación trilaminar que inicia desde la glándula en la porción temporal externa de la órbita y termina hasta el sistema de drenaje lagrimal. Dicha barrera recubre homogéneamente a su paso la conjuntiva y la córnea, y evita que los agentes patógenos se adhieran al epitelio de la superficie ocular. La lágrima se encuentra constituida por una capa adherida al epitelio, que es una mezcla de mucinas producidas por las células caliciformes en la conjuntiva y mucinas de membrana de los epitelios corneal y conjuntival. La capa media representa 98% de la película lagrimal, es una secreción acuosa producida por la glándula lagrimal principal y por las glándulas lagrimales accesorias, que al estar en contacto con las mucinas secretadas por el epitelio corneal y conjuntival forma una capa mucoacuosa en la que se encuentran embebidas otras proteínas, citocinas y enzimas que funcionan como barreras químicas y que le confieren actividad antimicrobiana, lo que limita la entrada de patógenos y su crecimiento en la superficie ocular (Tabla 31-4). Por último, la capa más externa está constituida por lípidos no polares, secretados por las glándulas de Meibomio, que evitan la evaporación de la lágrima (Figura 31-6).

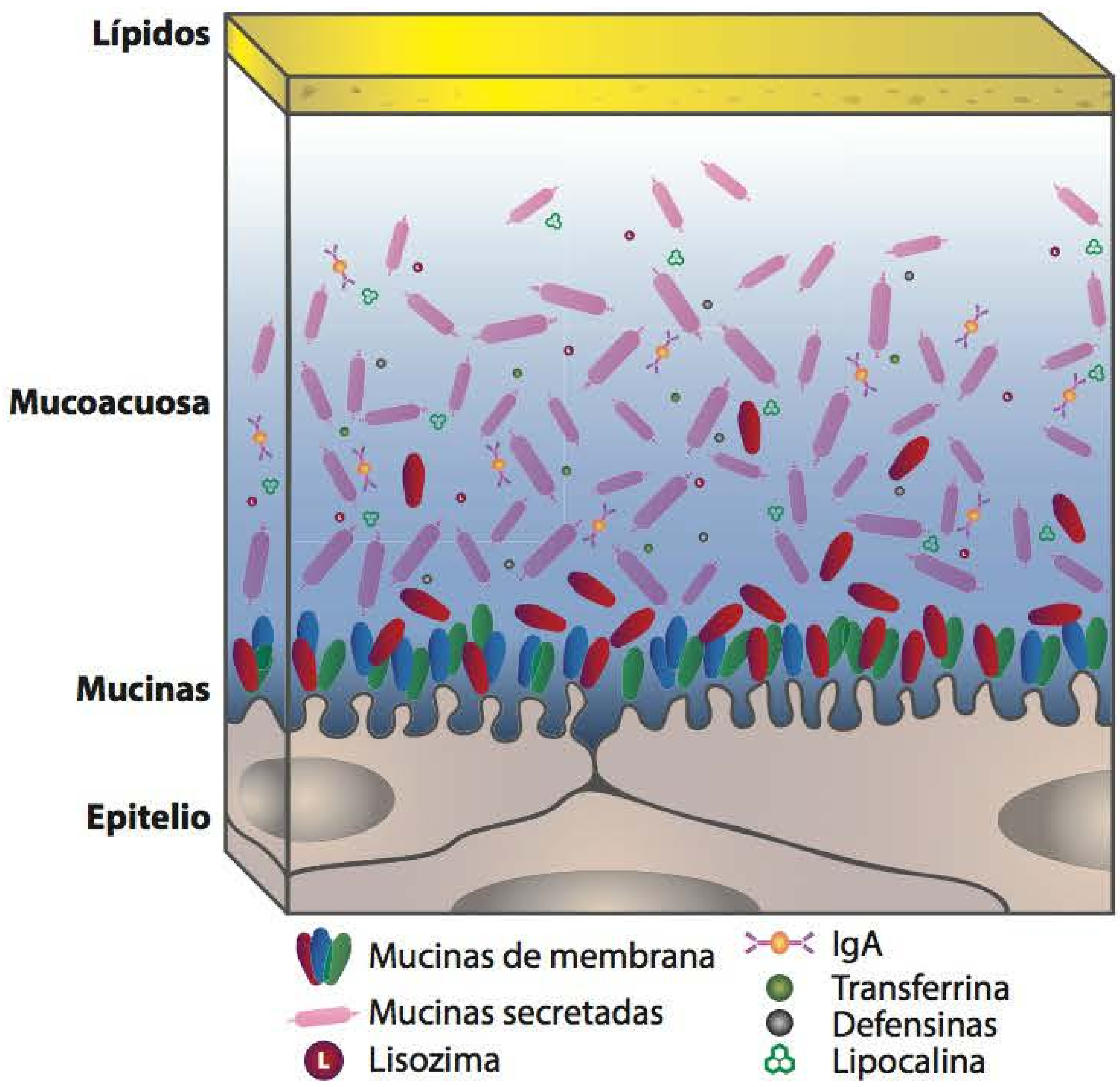
La lágrima es fundamental para mantener la homeostasis de la superficie ocular y su secreción es producto de un reflejo controlado por el sistema parasimpático. La activación de este reflejo incrementa el volumen de lágrima y la liberación de proteínas y mucinas, lo que diluye con rapidez las sustancias nocivas que pudieran estar sobre la superficie ocular; de esta manera, el reflejo lagrimal podría ser considerado como un mecanismo de la respuesta inmune innata.

La glándula lagrimal está inervada por fibras simpáticas, parasimpáticas y sensitivas. La estimulación del aparato lagrimal se da por medio de un arco reflejo procedente de la superficie ocular. La presencia de diferentes estímulos nocivos en la superficie ocular despolariza las fibras sensoriales aferentes en la córnea y la conjuntiva; dichos estímulos viajan al ganglio trigeminal para hacer sinapsis en el puente del tallo encefálico y de ahí parten para alcanzar la corteza somatosensorial, en donde son procesados e integrados.

Tabla 31-4. Componentes solubles presentes en las lágrimas

Mucinas	MUC5AC, MUC1, MUC4 y MUC16
Péptidos antimicrobianos	Beta defensinas (hBD1 y hBD3 son constitutivas, mientras que hBD2 es inducible) Alfa defensinas (HNP-1) Catelicidinas (LL-37)
Citocinas y quimiocinas	IFN-γ, IL-1, IL-6, IL-8, TGF-β, CCL28, CXCL1 y MIP-3α, entre otras
Complemento	C3, factor B, C1q, colectinas SP-A y SP-D
Anticuerpos	IgA, IgM
Proteínas con interferencia bacteriana	Transferrina, lisozima, lipocalina
Neuropéptidos	α-MSH, VIP, CGRP, neuropéptido Y

booksmedicos.org



A continuación se emiten eferencias que alcanzan el ganglio esfenopalatino, a partir del cual las fibras nerviosas alcanzan la glándula lagrimal y las accesorias. Esta inervación favorece un arco reflejo que induce la secreción lagrimal, lo que evita el daño durante la exposición de la superficie ocular al estrés ambiental (Figura 31-6). El control de la secreción lagrimal también es influido por las hormonas sexuales, de tal manera que los andrógenos estimulan la producción lipídica de las glándulas de Meibomio, mientras que los estrógenos están asociados con la

Figura 31-6. Características de la película lagrimal
La lágrima es una barrera trilaminar cuya capa más externa de lípidos impide su evaporación. La capa media (que se comporta funcionalmente como una capa mucoacuosa) está constituida sobre todo por mucinas secretadas y al contacto con el componente acuoso producido por la glándula lagrimal genera un gel mucinoso (en el que están embebidas el resto de las proteínas lagrimales). La capa interna está pegada al epitelio y la constituyen en especial las mucinas de membrana de las células epiteliales corneales y conjuntivales.

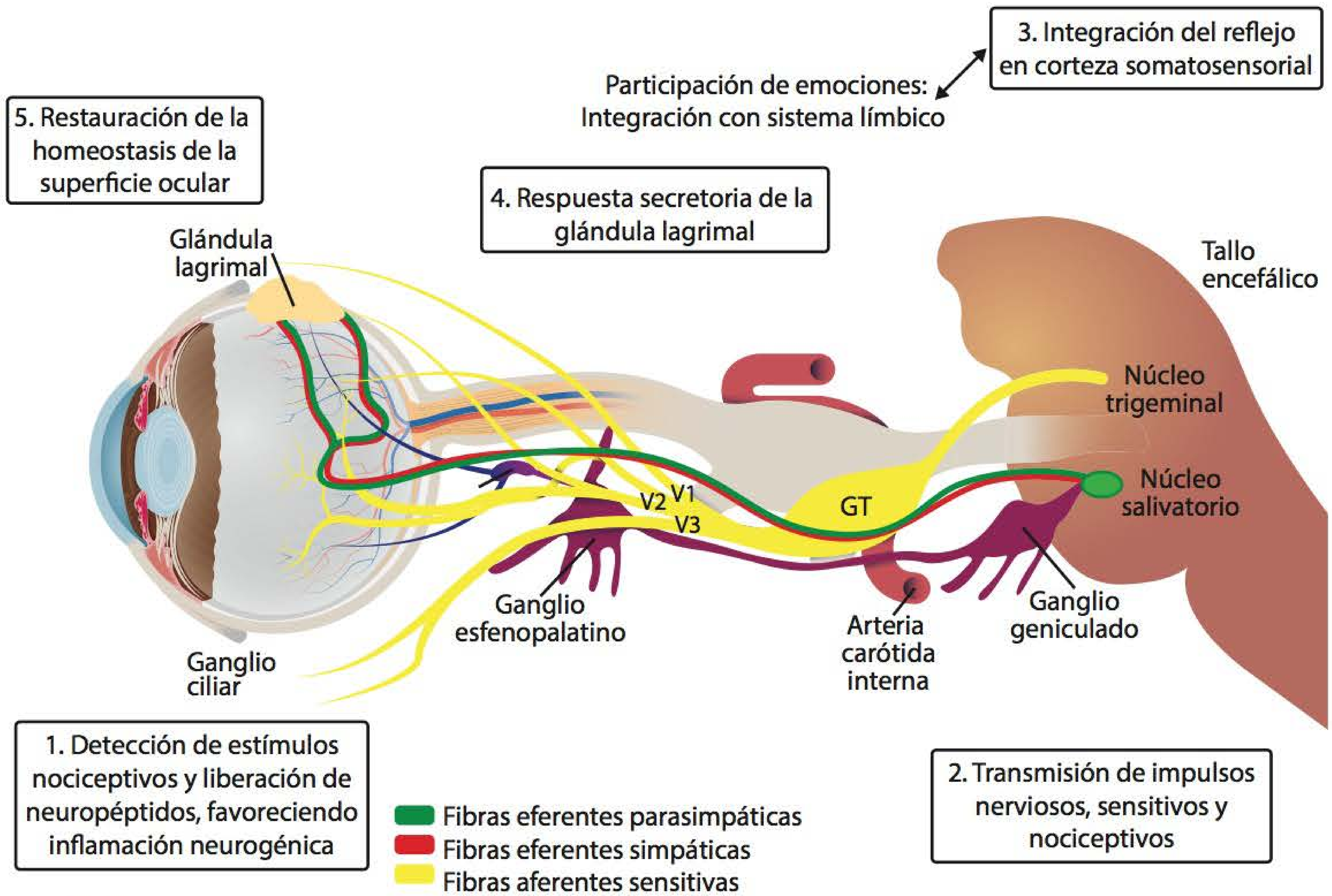


Figura 31-7. Control reflejo de la secreción lagrimal
El reflejo de lagrimal es un mecanismo de defensa frente a diferentes estímulos en la superficie ocular. La información detectada es transmitida a través del trigémino al tallo encefálico y de ahí hacia la corteza somatosensorial. En corteza se integra el reflejo en el que pueden participar otras vías, que incluyen emociones (sistema límbico), generando una respuesta eferente que activa la secreción lagrimal, que al final restaura la homeostasis de la superficie ocular.

booksmedicos.org

disfunción glandular (lo que podría explicar que el ojo seco sea más frecuente en mujeres).

La inervación sensitiva de la córnea es fundamental en el reflejo lagrimal; se estima que pueden existir hasta 7 000 nociceptores por mm^2 en la córnea. Las fibras sensoriales que inervan la córnea son sobre todo fibras Aδ y C. Las fibras Aδ están compuestas por axones ligeramente mielinizados y responden a distintos estímulos ambientales, mientras que las fibras C no mielinizadas están asociadas con la transmisión de estímulos nocivos. Ambos tipos de fibras responden a gran variedad de estímulos físicos como calor, frío, osmolaridad, luz ultravioleta, trauma y agentes químicos. La despolarización de las terminales nerviosas corneales y conjuntivales favorece la liberación de diferentes neuropéptidos hacia la superficie ocular, en un proceso denominado inflamación neurogénica. Entre los neuromediadores liberados se encuentran el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo, así como el neuropéptido Y. Estos neuropéptidos influyen en numerosas funciones fisiológicas de la superficie ocular, como vasodilatación, inflamación aguda, diferenciación, secreción y cicatrización (Figura 31-7). Acerca de este tema *véase* el Recuadro 31-2, Conjuntivitis alérgica.

Recuadro 31-2. Conjuntivitis alérgica

La conjuntivitis alérgica (CA) es una inflamación conjuntival bilateral, provocada por el contacto de un Ag con la conjuntiva bulbar y/o tarsal, en un individuo previamente sensibilizado. Las manifestaciones clínicas de la CA incluyen prurito, sensación de cuerpo extraño, eritema, secreción, ardor, lagrimeo y fotofobia. Aunque se desconoce la prevalencia en la población mexicana, en el Instituto de Oftalmología, Fundación Conde de Valenciana, IAP, un centro de referencia oftalmológica nacional, la CA fue la sexta causa de consulta para todas las edades y la segunda causa de consulta en edad pediátrica y adolescentes en 2013.

Clínicamente existen formas agudas y crónicas. Las agudas incluyen la conjuntivitis alérgica estacional y la perenne; mientras que las crónicas comprenden la queratoconjuntivitis primaveral y la atópica. La gravedad clínica de cada una de estas entidades depende del tipo celular y el grado de inflamación, lo que genera de manera directa el daño a la superficie ocular.

Las características clinico-inmunológicas de los diferentes tipos de conjuntivitis alérgica se resumen en la Figura 31-2-1.

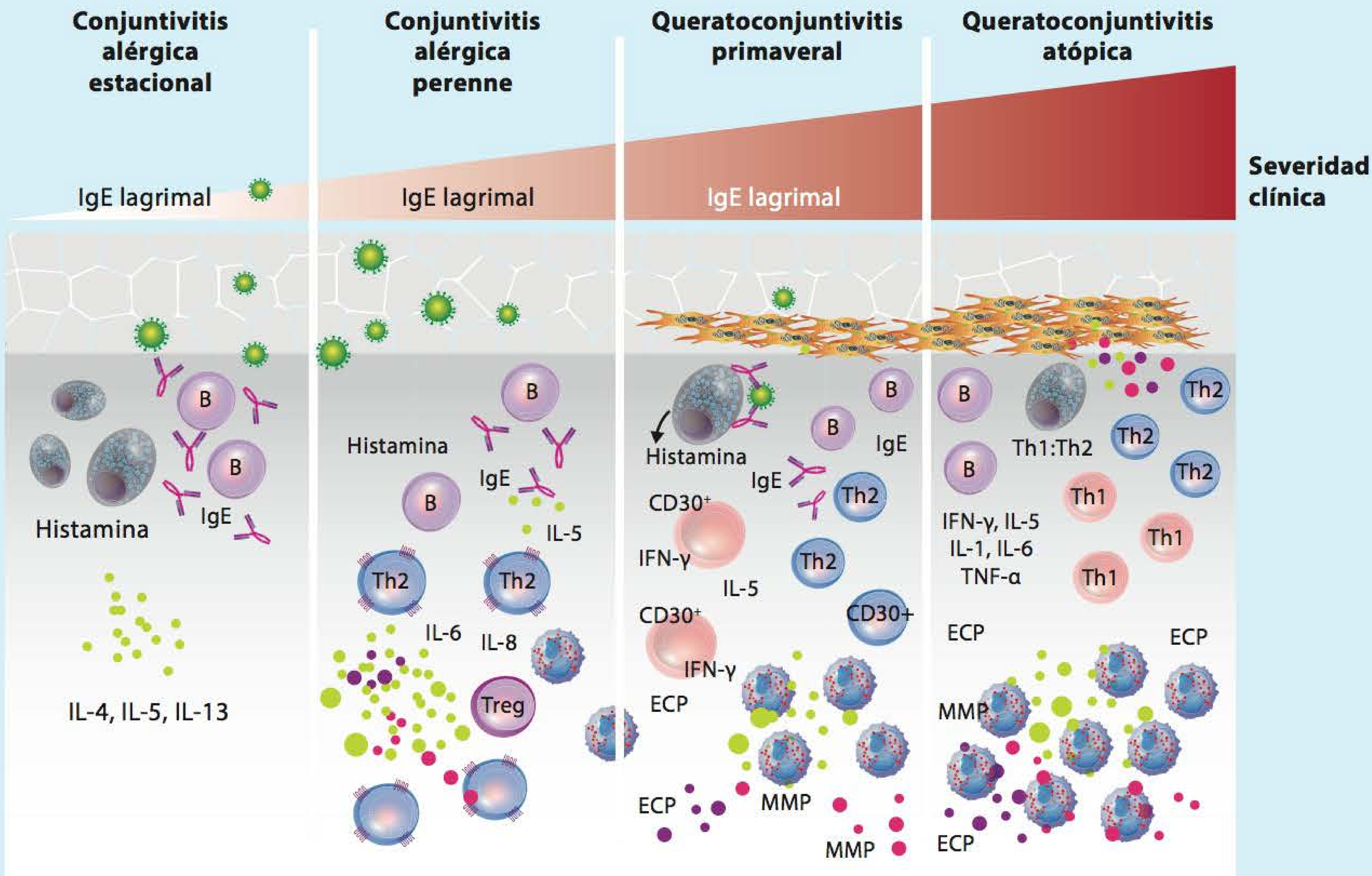
En el primer nivel de tratamiento del esquema terapéutico actual se debe identificar el Ag causal



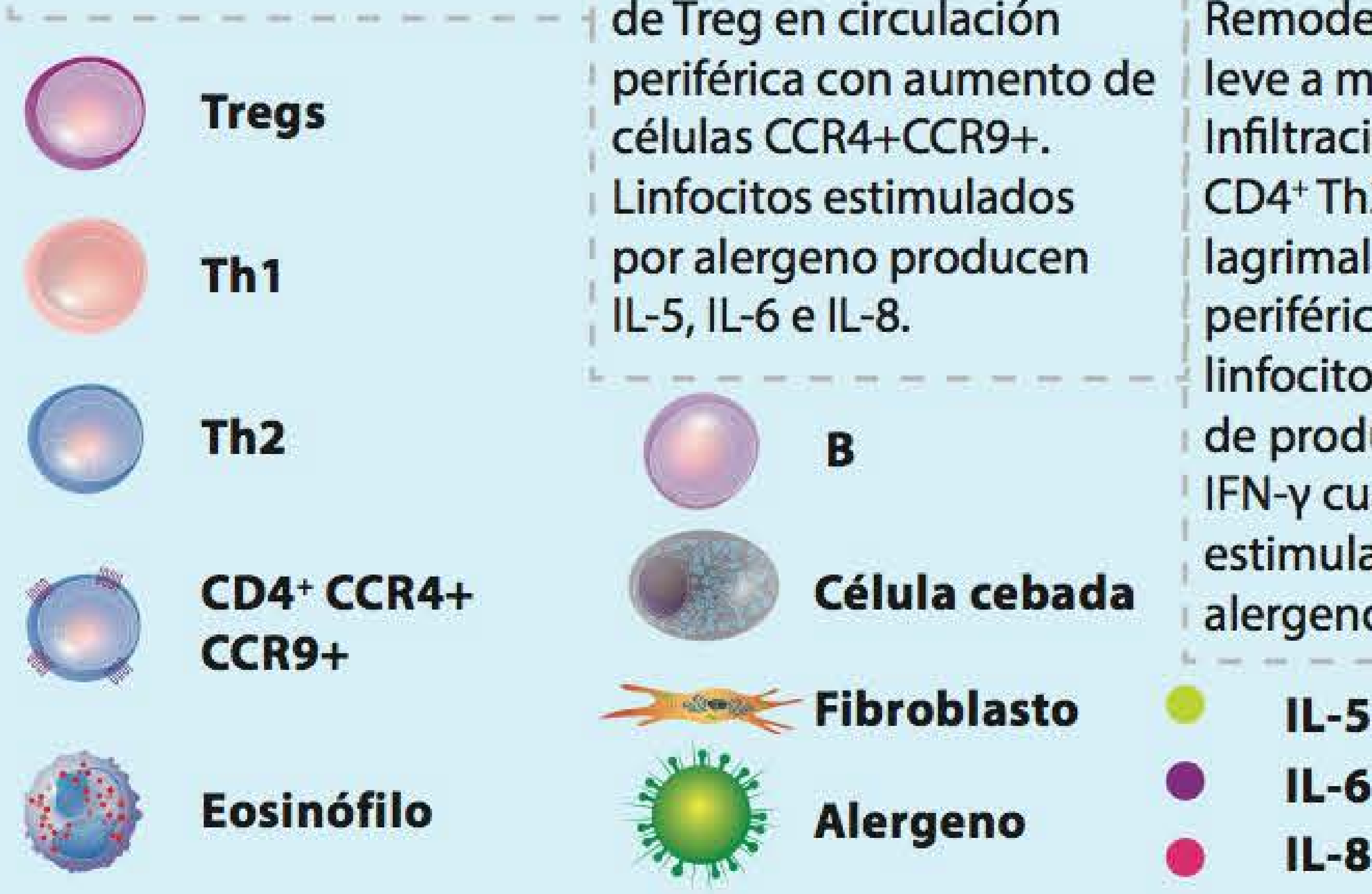
Figura 31-2-1. Fotografía clínica de queratoconjuntivitis alérgica primaveral
A la eversión del párpado se pueden observar macropapilas con aspecto empedrado en toda la conjuntiva tarsal superior del ojo derecho. Destaca una papila gigante, muy hiperémica y que llega casi al reborde del párpado en el sector temporal.

booksmedicos.org

Recuadro 31-2. Conjuntivitis alérgica (continuación)



Conjuntivitis alérgica estacional	Conjuntivitis alérgica perenne	Queratoconjuntivitis primaveral	Queratoconjuntivitis atópica
Prurito, hiperemia, quemosis, descarga de moco, edema palpebral, reacción papilar < 0.4 mm, con variación estacional. Sensibilización a aeroalergenos. Daño por células cebadas sensibilizadas. Localmente se ha reportado IL-4, IL-5 e IL-13 e IgE lagrimal.	Prurito, hiperemia, quemosis, descarga de moco, edema palpebral, reacción papilar < 0.4 mm, durante todo el año, pero puede cursar con variaciones estacionales. Sensibilización a Ag ubicuos y aeroalergenos. Daño por células cebadas sensibilizadas, ligera infiltración de eosinófilos, IgE lagrimal. Disminución de Treg en circulación periférica con aumento de células CCR4+CCR9+. Linfocitos estimulados por alergeno producen IL-5, IL-6 e IL-8.	Prurito, hiperemia, queratitis y úlceras en escudo, puntos de Trantas, papilas > 0.4 mm, pseudoptosis, blefaroespasmo. Se presenta durante todo el año con variaciones estacionales. Sensibilización a Ag ubicuos y aeroalergenos. Daño por células cebadas y eosinófilos sensibilizados. Remodelación palpebral leve a moderada. Infiltración de linfocitos T CD4⁺ Th2 y Th1, e IgE lagrimal. En circulación periférica aumento de linfocitos T CD30⁺ capaces de producir IL-4, IL-5 e IFN-γ cuando son estimulados por el alergeno.	Prurito, hiperemia, pseudoptosis, blefaroespasmo. Fisuras en el canto lateral debido a tallado extremo. Asociada a dermatitis atópica. Úlceras en escudo, hipertrofia papilar, cicatrización severa y vascularización. Se presenta durante todo el año, puede haber variaciones estacionales. Daño por células cebadas y eosinófilos sensibilizados. Remodelación palpebral importante. Abundante infiltración de linfocitos T CD4⁺ Th2 y Th1, gran cantidad de citocinas proinflamatorias IL-1 y TNF-α; metaloproteasas y proteína cationica eosinofílica favorecen el daño de la superficie corneal y la remodelación conjuntival.



booksmedicos.org

y evitar la exposición al mismo, e incluir lubricación ocular para aclararlo. En el segundo nivel, se recomienda el uso de medicamentos tópicos, que en el caso de las conjuntivitis agudas controlan las manifestaciones clínicas y en las crónicas evitan un mayor daño. La eficacia del tratamiento dependerá del estado clínico y de la intensidad de la afectación de la superficie ocular; en este nivel hay gran variedad de medicamentos tópicos como antihistamínicos, estabilizadores de células cebadas y antiinflamatorios no esteroideos. En el tercer nivel de tratamiento se justifica el uso temporal de corticoesteroides, teniendo en cuenta que el uso crónico de los mismos puede estar asociado con la generación de catarata y glaucoma; en casos graves, los inhibidores de calcineurina son una opción para inducir inmunosupresión local y disminuir el daño ocular.

En cuanto a la inmunomodulación y alergia ocular, a pesar de que hay muy diversos tratamientos en el manejo de la alergia ocular, ninguno es suficiente para controlar la sintomatología clínica. La mayor parte de estos medicamentos está dirigida al control de la respuesta efectora y no al control de la sensibilización alérgica; en este sentido, algunos autores, incluidos quienes realizaron este capítulo, sugieren que la desensibilización antigeno-específica podría ser una opción terapéutica útil en el manejo de las conjuntivitis alérgicas. Otras opciones que se han explorado en el tratamiento de la alergia ocular son el suero autólogo, los extractos dializados de leucocitos, así como los anticuerpos monoclonales anti-IgE; sin embargo, en todos los casos antes mencionados se requieren más estudios que apoyen el uso de estos posibles inmunomoduladores en el manejo de la alergia ocular.

Figura 31-2-2. Características clínico-inmunológicas de los diferentes tipos de conjuntivitis alérgica.

Asimismo, los epitelios que conforman la superficie ocular (conjuntiva y córnea) tienen la capacidad de detectar agentes infecciosos en la superficie ocular mediante la expresión de receptores de patrones moleculares conservados de patógenos del tipo TLR y NLR (véase el Capítulo 4, Respuesta inmunológica innata). La activación vía TLR y NLR protege la superficie ocular de la infección microbiana por medio de la síntesis de citocinas como interferones tipo I y defensinas. Sin embargo, en algunos casos durante infecciones bacterianas y micóticas, la respuesta inflamatoria puede dañar la superficie ocular por producción de citocinas proinflamatorias como IL-8, IL-6 e IL-1β, lo que genera alteraciones en la función visual (Figura 31-8). Los receptores de PAMP se expresan también en otras estructuras oculares, como el iris y la retina. La Tabla 31-5 resume la localización de estos receptores en el ojo.

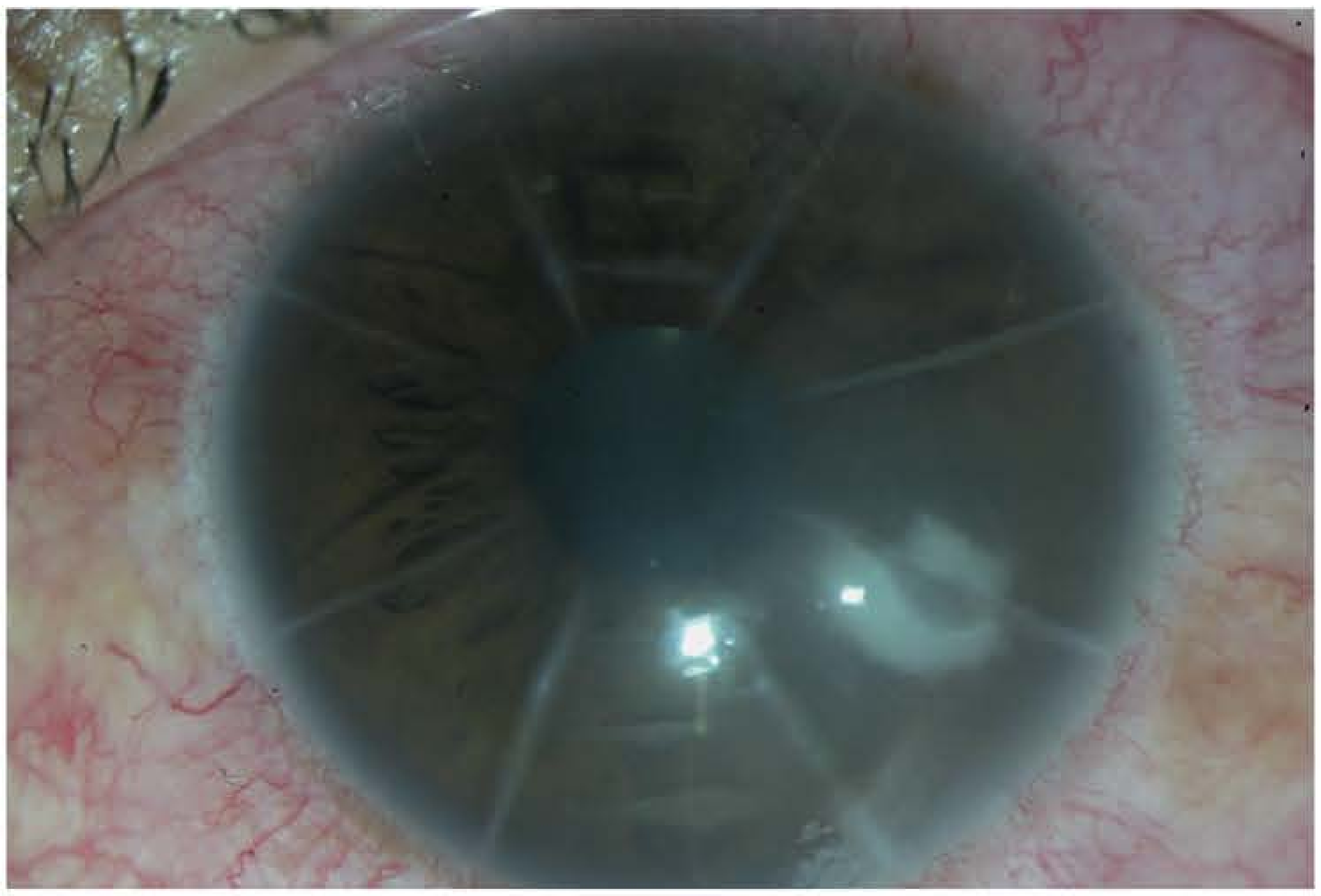


Figura 31-8. Fotografía clínica de queratitis bacteriana
Se observa hiperemia importante en la conjuntiva e inyección ciliar. Sobre la córnea se aprecian ocho cortes de espesor moderado por queratotomía radiada; en el meridiano de las IV se observa una reacción inflamatoria sobreelevada de aspecto blanquecino-grisáceo secundario a infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

booksmedicos.org

Tabla 31-5. Expresión de receptores de PAMP en tejidos oculares

	Ligando	Localización en el ojo (proteína/RNAm)
TLR1	Triacil lipopéptidos	Córnea, conjuntiva, RPE
TLR2	Glicolípidos, lipoproteínas, PGN, LTA, zimosán	Córnea, conjuntiva, RPE
TLR3	ARNds (virus)	Córnea, conjuntiva, RPE
TLR4	LPS, RSV	Córnea, conjuntiva, iris, cuerpo ciliar, coroides, retina, RPE
TLR5	Flagelina	Córnea, RPE
TLR6	Diacil lipopéptidos	Conjuntiva, RPE
TLR7	ssRNA (virus)	Córnea, conjuntiva, RPE
TLR8	ssRNA (virus)	Córnea
TLR9	DNA (bacterias), dsDNA (virus)	Córnea, conjuntiva, RPE
TLR10	ND	Córnea en infecciones virales
TLR11	Profilina	Segmento anterior y posterior, HCE
NOD1	iE-DAP	HCE, segmento anterior y posterior
NOD2	MDP	HCE, segmento anterior y posterior
NALP1	Ruptura celular	HCE, segmento posterior
NALP2	ND	HCE, segmento posterior
NALP3	RNA bacteriano, toxinas, ATP, ácido úrico	HCE, segmento posterior
NALP1	ND	Segmento posterior

ADN: ácido desoxirribunucleico; ADNds: ácido desoxirribunucleico de cadena doble; ARNds: ácido ribonucleico de doble cadena; ARNss: ácido ribonucleico de cadena simple; ATP: adenosintrifosfato; HCE: epitelio corneal humano; IE-DAP: ácido gamma-glutamil diaminopimélico; LTA: ácido lipoteicoico; RPE: epitelio pigmentario de retina; PGN: peptidoglucano; RSV: virus sincitial respiratorio; ND: no determinado.

Resumen

En este capítulo se incluyen los conocimientos más novedosos en el campo de la inmunología ocular. Con finalidad didáctica, el capítulo se encuentra dividido en dos grandes partes: la primera describe los mecanismos de inmunoprivilegio ocular que mantienen la función visual inalterada, con énfasis en el mecanismo de desviación inmunológica asociada con la cámara anterior y en la importancia de la barrera hematorretiniana. En la segunda parte se describen los mecanismos de defensa inmunológica con los que cuenta el ojo ante agentes externos y/o estímulos dañinos, y se profundiza en la importancia de la lágrima en la unión funcional con el tejido linfoide asociado con el ojo (EALT) y en la capacidad de respuesta inmunológica con la que cuenta la superficie ocular por medio de la expresión de receptores de patrones moleculares asociados a patógenos.

Además de la descripción inmunológica, se exponen las posibles implicaciones clínicas en las enfermedades oculares cuando alguno de los mecanismos mencionados se encuentra afectado.

booksmedicos.org

Por otra parte, el capítulo va acompañado de textos adicionales en los que se exponen algunos de los conceptos y aplicaciones clínicas más frecuentes acerca de las enfermedades oculares; para llegar a estas aplicaciones los conocimientos sobre la inmunología ocular han sido fundamentales. En el Recuadro 31-1 se incluyen los usos clínicos de la membrana amniótica durante la reparación de la superficie ocular, así como un breve bosquejo histórico y los mecanismos de modulación de la respuesta inmunológica de la membrana amniótica que explican sus actividades terapéuticas. En el Recuadro 31-2 se presentan las características clínicas más relevantes de una de las enfermedades más habituales en la práctica médica oftalmológica, la alergia ocular, lo mismo que los avances en el conocimiento inmunofisiopatológico de la enfermedad y los posibles blancos de tratamiento basados en el conocimiento de la inmunología de la alergia ocular.

Lecturas sugeridas

Chauhan SK, Dohlman TH, Dana R. Corneal Lymphatics: Role in ocular inflammation as inducer and responder of adaptive immunity. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5.

Domínguez-López A, Bautista-de Lucio VM, Serafín-López J, Robles-Sánchez E, Garfias Y. Amniotic membrane modulates innate immune response inhibiting PRRs expression and NF-kB nuclear translocation on limbal myofibroblasts. *Exp Eye Res*. 2014;127:215-223.

Freddo TF. A contemporary concept of the blood-aqueous barrier. Prog Retin Eye Res. 2013;32:181-95.

Forrester JV, Xu H. Good news-bad news: the Yin and Yang of immune privilege in the eye. *Frontiers in Immunology*. 2012;3:338.

Mohammed I, Abedin A, Tsintzas K, Abedin SA, Otri AM, Hopkinson A, *et al*. Increased expression of hepcidin and toll-like receptors 8 and 10 in viral keratitis. *Cornea*. 2011;30(8):899-904.

Santacruz C, Linares M, Garfias Y, Loustaunau LM, Pavón L, Pérez-Tapia SM, Jiménez-Martínez MC. Expression of IL-8, IL-6 and IL-1β in tears as a main characteristic of the immune response in human microbial keratitis. *Int J in Mol Sci*. 2015;16(3):4850-4864.

booksmedicos.org

Capítulo 32

Respuesta inmunológica en el embarazo

Claudia Verónica Zaga Clavellina • Guadalupe del Carmen Estrada Gutiérrez • María del Pilar Flores Espinoza

Introducción

Contenido del capítulo

Adaptaciones de la respuesta inmunológica al embarazo
Parto pretérmino y ruptura prematura de membranas
Aplicaciones clínicas de las células troncales del cordón umbilical, la membrana fetal y la placenta
Lecturas sugeridas

En el humano, el embarazo requiere de profundas adaptaciones del sistema inmunológico de la madre que junto con el producto ponen en marcha una serie de estrategias inmunológicas, endocrinológicas y anatómicas que permiten que el feto, considerado un aloinjerto (la mitad de los antígenos que expresa son de origen paterno), crezca y se desarrolle en un ambiente en potencia hostil, pero al mismo tiempo inmunológicamente permisivo, protector y competente que permite, en la mayoría de los casos, concluir con éxito la gestación.

En la década de 1950 Peter Medawar sentó las bases para comprender la compleja relación inmunológica de la madre y el producto. Propuso tres posibles razones por las cuales el sistema inmunológico de la madre no rechaza al producto: el primero es la separación de los tejidos maternos y fetales; el segundo, la "inmadurez antigénica" de los tejidos fetales y, el tercero, el desarrollo de un estado quiescente y/o una regulación negativa del sistema inmunológico materno.

Si bien estos tres conceptos han sido la base de múltiples grupos de investigación interesados en la inmunología en el embarazo, las evidencias clínicas, experimentales y epidemiológicas actuales han permitido adaptar la teoría de Medawar. Estos avances sugieren de forma integral la profunda y estrecha relación que se establece entre la madre y el producto, ya que el embarazo no conlleva un estado de inactividad del sistema inmunológico de la madre, sino una compleja regulación en su respuesta.

Adaptaciones de la respuesta inmunológica al embarazo

Balance inmunológico: tolerancia materno-fetal

Un proceso crítico para el establecimiento de la tolerancia inmunológica del producto es la generación de un punto de equilibrio entre los factores pro y antiinflamatorios. Múltiples grupos alrededor del mundo han propuesto

booksmedicos.org

que la interacción materno-fetal evita la secreción excesiva de factores proinflamatorios, lo que favorece una gestación exitosa.

De ahí la trascendencia de entender los factores celulares que participan en la respuesta inmunológica. Desde la década de 1980, Timothy Mosmann describió la presencia de dos poblaciones linfocitarias en el ratón que representaban extremos polarizados de la inflamación: los linfocitos Th1 y Th2. Más tarde, fueron identificadas en los seres humanos subpoblaciones linfocitarias con capacidades similares. Hasta la fecha es del todo aceptado que los linfocitos $CD3^+CD4^+$ Th1 secretan principalmente la IL-2 e IFN-γ, mientras que los Th2 sintetizan y secretan IL-4, IL-5 e IL-13. Al inicio se creía que durante el embarazo el perfil Th1 se mantenía suprimido; sin embargo, en la actualidad se sabe que, en el humano, en la respuesta inmunológica de la madre predomina el tipo Th2, mientras que el perfil Th1 se mantiene regulado a través de un mecanismo mediado por el NF-κB.

El paradigma clásico sobre el equilibrio Th1/Th2 se expandió en la década de 1990 por el descubrimiento de la población Th17 que tiene un perfil de secreción de moduladores inmunológicos similar a los linfocitos Th1, con la característica adicional de sintetizar una familia de moléculas que va de la IL-17A a la IL-17F, así como la IL-10 e IL-22. No obstante, desarrollan funciones opuestas; está aceptado que los linfocitos Th17 participan en los mecanismos de respuesta y protección de las mucosas durante procesos de infección por bacterias y hongos. Si bien Th1, Th2 y Th17 son parte importante de la respuesta inmunológica, los Treg $CD4^+CD25^+$ (otra subpoblación descrita en la primera década de este siglo) son claves en el establecimiento de la tolerancia durante la gestación, ya que inhiben la activación y proliferación de células NK, además de secretar IL-10 y TGF-β.

En este sentido, una citocina de interés es la IL-10, pues presenta efectos inmunomoduladores autócrinos y parácrinos en toda la unidad fetoplacentaria y tiene la capacidad de inhibir la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias, como IL-1β, TNF-α, IL-6 e IL-12, por lo que se le ha conferido un papel primordial en el mantenimiento del privilegio inmunológico. Evidencias experimentales sugieren que la IL-10 forma parte de la respuesta inmunológica de los tejidos extraembrionarios (como la placenta y las membranas fetales) cuando éstos son mantenidos en cultivo y retados inmunológicamente. Además, la IL-10 tiene la capacidad de modificar los mecanismos de la respuesta inmunológica innata en dichos tejidos, al modificar los perfiles de secreción de diferentes péptidos antimicrobianos que son fundamentales para establecer la respuesta inmunológica contra infecciones.

Los linfocitos Treg aumentan en el endometrio durante el periodo preovulatorio, lo que es considerado un paso esencial para la implantación exitosa del huevo fecundado. Más tarde esta población es mantenida en la decidua. Durante el embarazo los linfocitos Treg representan 14% del total de los linfocitos que residen en la decidua y en la sangre periférica materna.

Algunas alteraciones gestacionales están asociadas con variaciones en las poblaciones linfocitarias: la predominancia de los linfocitos Th1 ha sido asociada con el desarrollo de preeclampsia (condición hipertensiva en el embarazo) y las alteraciones en los perfiles Th17 y Treg están vinculadas con pérdida gestacional recurrente (Figura 32-1).

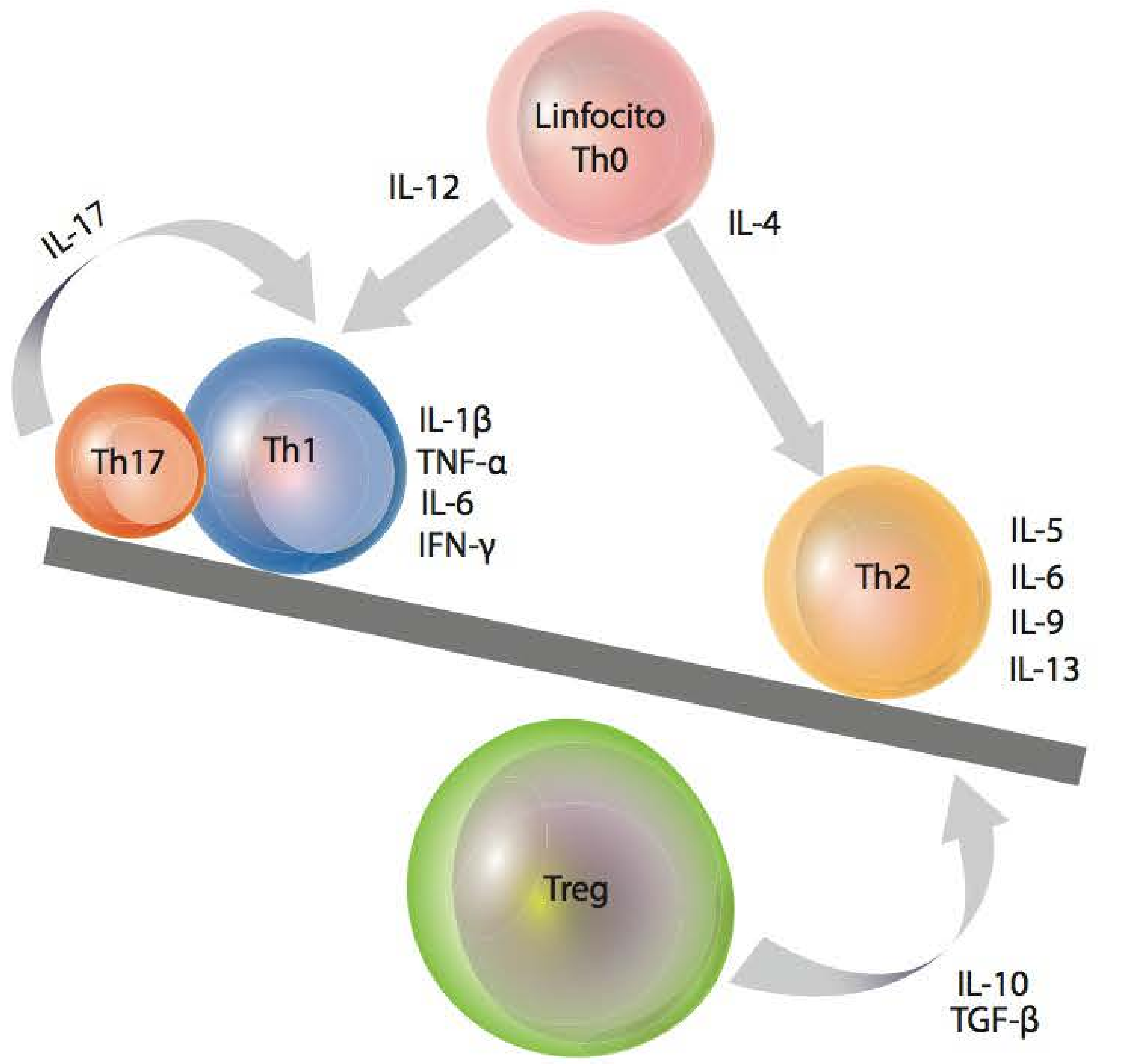


Figura 32-1. Equilibrio inmunológico en la unidad materno-fetal
Una vez que la implantación ha concluido, el ambiente inmunológico que favorece el mantenimiento de la gestación está relacionado con el equilibrio de las poblaciones celulares tipo Th en el útero. El ambiente antiinflamatorio es favorecido por las poblaciones Th2 y Treg, cuyos moduladores pueden inhibir los efectos de las citocinas proinflamatorias secretadas por los Th1.

booksmedicos.org

Inflamación durante la implantación

Si bien un ambiente inflamatorio es una condición desfavorable para el éxito del embarazo, el mantenimiento de un microambiente proinflamatorio durante la implantación es clave para la continuidad del mismo. En esta etapa tienen especial importancia la IL-11, su receptor IL-11R y el LIF (del inglés *Leukemia Inhibitor Factor* o factor inhibidor de leucemia), los cuales presentan una función preponderante durante el proceso de decidualización y en específico en la capacidad de éste para transformarse en un tejido secretor de varios factores, incluidos la prolactina y el IGFBP-1 (del inglés *Insulin-like Growth Factor Binding Protein*, o factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1*)*.

Otro modulador con significancia fisiológica durante la implantación es el TRAIL (del inglés *TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*, o ligando inductor de apoptosis relacionado al TNF), el cual es expresado con abundancia por el endometrio, en la placenta por el sinciciotrofoblasto y las células de Hofbauer (macrófagos). Se ha descrito que el TRAIL tiene la capacidad de regular la muerte celular por apoptosis y, cuando es utilizado para estimular cultivos primarios de trofoblastos, favorece los procesos de migración e invasión del trofoblasto.

Contribución materna al privilegio inmunológico

La estrecha relación entre los trofoblastos fetales y el sistema circulatorio de la madre resulta clave en la relación inmunológica. En el humano, la placentación es del tipo hemocorial; esto quiere decir que las vellosidades coriales flotan libremente en la cámara hemática en contacto con la sangre materna, y el proceso de invasión de las arterias placentarias incluye la destrucción del endotelio vascular materno (Figura 32-2).

Progesterona (P4)

Uno los hechos tempranos que promueven la tolerancia de la gestación es la síntesis y secreción de progesterona (P4), una hormona esteroidea con capacidades inmunorreguladoras que es producida en el ovario durante la fase secretora del ciclo menstrual y durante las primeras etapas del embarazo.

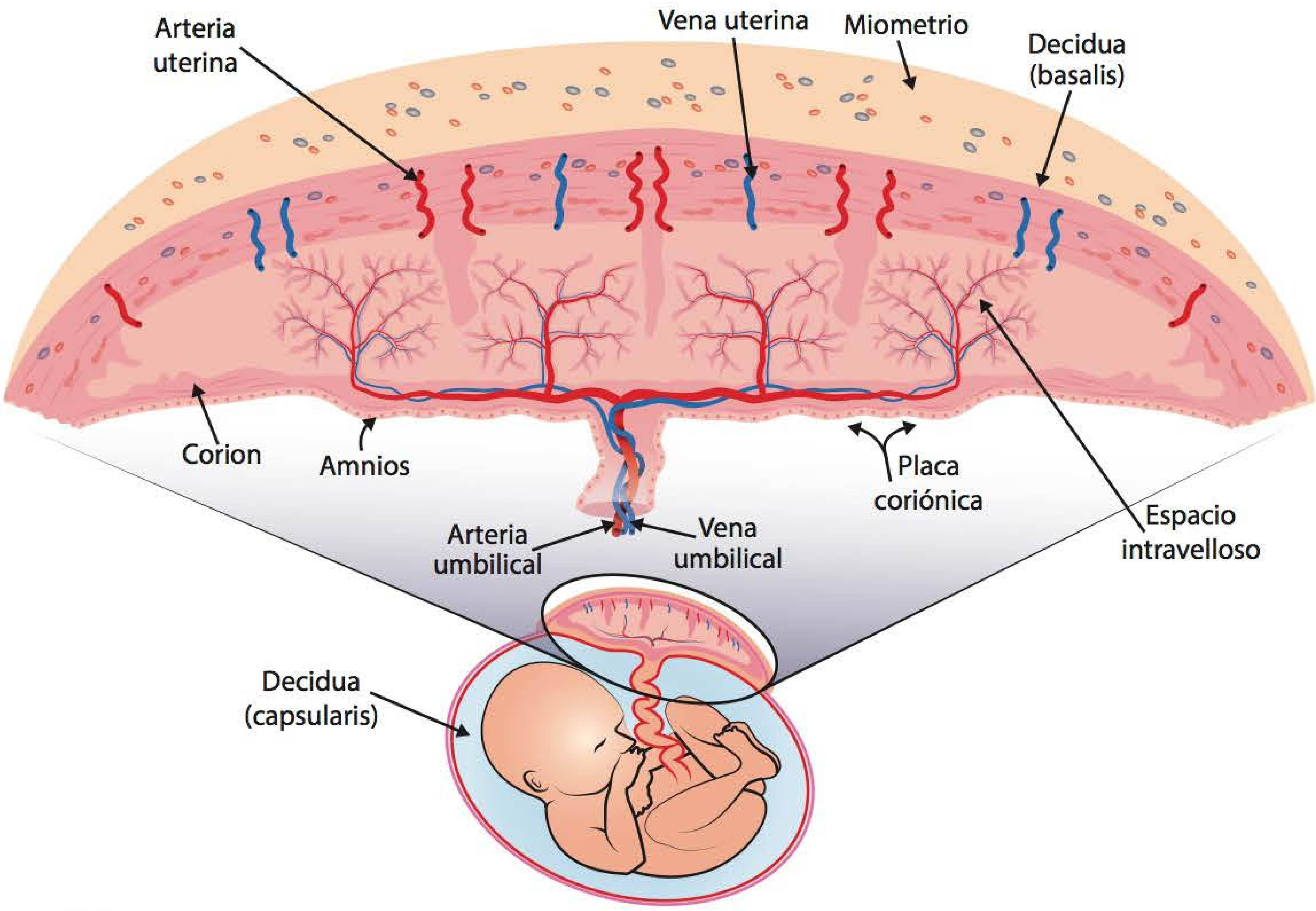


Figura 32-2. Proceso de placentación
El proceso de formación de la placenta se completa una vez que concluye la invasión trofoblástica y las circulaciones sanguíneas materna y fetal están ya en estrecho contacto sin mezclarse.

booksmedicos.org

El incremento de los niveles de P4 representa uno de los primeros eventos asociados a la implantación.

Conforme avanza la gestación, se incrementa la concentración de P4 en el suero materno. A diferencia de la mayoría de los mamíferos (en los que el término de la gestación está asociado con una rápida caída en los niveles maternos de P4), en el humano y en primates superiores los niveles de P4 en los compartimentos maternos y fetales se mantienen sin cambios significativos antes, durante y después del trabajo de parto.

Existe evidencia clínica y experimental que sugiere que la P4 es capaz de favorecer la gestación mediante la inhibición de la síntesis de diferentes moduladores proinflamatorios, debido a la modulación directa de esta hormona sobre la actividad de diferentes estirpes leucocitarias.

La P4 también puede modificar las competencias inmunológicas de diferentes tejidos, en especial los epitelios. En este sentido, se ha demostrado *in vitro* que la P4 ejerce un efecto antiinflamatorio en células del epitelio amniótico humano al inhibir la expresión y activación del TLR4 (del inglés *Toll like receptor*, o receptor tipo Toll), que participa en los mecanismos de la inmunidad innata y activa la respuesta inflamatoria. En este modelo se demostró que la inhibición de TLR4 está asociada con la inhibición de citocinas proinflamatorias, como IL-1β y TNF-α, y favorece un incremento en la síntesis de IL-10.

Además, cuando las membranas fetales humanas en cultivo son estimuladas de modo simultáneo con altas concentraciones de endotoxina bacteriana y P4, esta última puede ejercer un efecto inmunoprotector. Inhibe así la secreción de moduladores proinflamatorios, entre éstos IL-6 e IL-8, lo mismo que la síntesis de la enzima MMP-9 (del inglés *Matrix Metalloproteinase 9*, o metaloproteasa de matriz 9), que al estar presente en este tejido puede favorecer la degradación de la matriz extracelular y la alteración de la estructura membranal.

Inmunología de la cavidad uterina

El establecimiento del útero como un tejido inmunológicamente privilegiado guarda relación directa con el tipo y la proporción de poblaciones celulares de la respuesta inmunológica que están presentes en el momento de la implantación y en el posterior proceso de decidualización inducido por la P4.

Durante la gestación, las células que participan en la inmunidad innata predominan en la cavidad uterina. En la decidua, 70% de los leucocitos infiltrantes

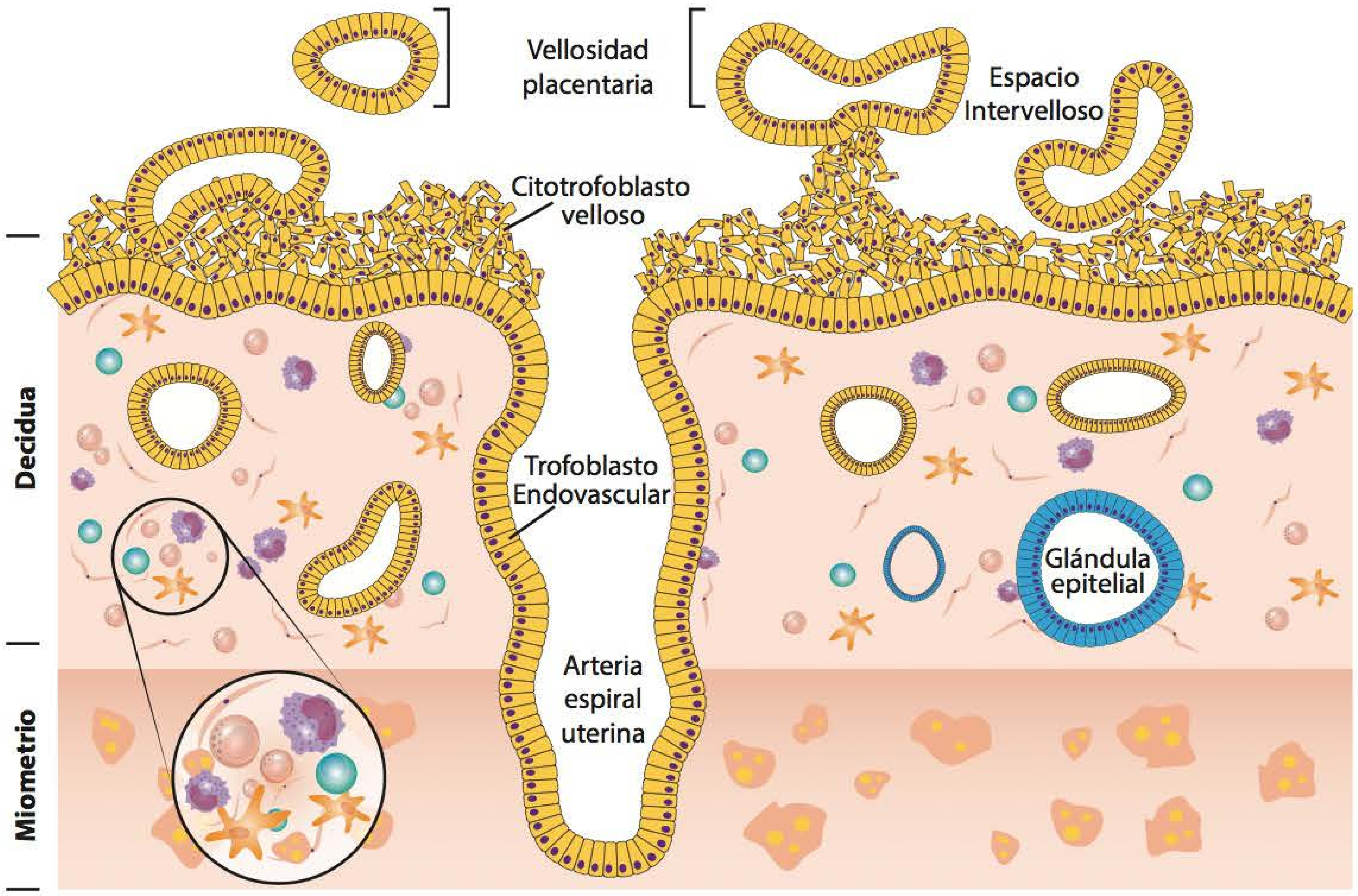


Figura 32-3. Poblaciones inmunológicas en la decidua materna
Durante el proceso de invasión del trofoblasto en la decidua y el miometrio, las competencias inmunológicas de la cavidad uterina están a cargo principalmente de la inmunidad innata mediante las células uNK y los macrófagos.

booksmedicos.org

son CD45$^+$ compuestos primordialmente por células NK CD56^{brigh} CD16$^-$, denominadas uNK (del inglés *Uterine Natural Killer*) que se encuentran en el tejido durante los dos primeros trimestres (semana 25 de la gestación). Transcurrido este periodo, su número disminuye con rapidez.

Las uNK se acumulan como un denso infiltrado alrededor de las células del trofoblasto, pero desaparecen en forma progresiva a partir del cuarto mes de gestación hasta alcanzar niveles indetectables al final de ésta, por lo que su presencia coincide con el periodo de invasión trofoblástica de las arterias espirales, el cual se completa alrededor de la semana 20 de gestación.

Las uNK coexisten con macrófagos, que representan entre 10 y 20% de los leucocitos infiltrantes en el endometrio, y con una población escasa de células dendríticas, que conforman de 2 a 4%. La población de linfocitos T constituye 14% del total de células inmunológicas, mientras que los linfocitos B están prácticamente ausentes. Existe evidencia que indica que los niveles de IL-15 y prolactina en la cavidad uterina modulan los cambios en las proporciones celulares.

Si bien el origen de las uNK no es del todo preciso, las características fenotípicas únicas de estas células han sido asociadas a la capacidad de reconocimiento y tolerancia del trofoblasto placentario.

La abundancia de las células uNK se ha asociado con su posible papel en el reconocimiento de ligandos paternos sobre la superficie de los trofoblastos. En la actualidad los únicos ligandos potenciales para uNK en los trofoblastos son las moléculas del HLA-G (del inglés *Human Leucocitary Antigen G*, o antígeno leucocitario humano G) y HLA-E, ambos miembros del MHC Ib (del inglés *Major Histocompatibility Complex Ib*, o complejo principal de histocompatibilidad Ib).

Contribuciones fetales al privilegio inmunológico

Las células del trofoblasto en la placenta y las membranas corioamnióticas están encargadas de modular los mecanismos de tolerancia hacia el aloinjerto. La primera estrategia del trofoblasto consiste en producir quimiocinas tipo CXCL12, como el SDF1 (del inglés *Stromal Cell-Derived Factor 1*, o factor derivado de células del estroma 1), el cual es capaz de atraer células de la respuesta inmunológica innata y contribuir al proceso de remodelación de las poblaciones celulares presentes en el útero, favoreciendo así la prevalencia de la respuesta inmunológica innata.

Posteriormente, el trofoblasto produce factores inmunosupresores solubles (entre los que destacan HLA-G y HLA-E), que actúan como moléculas inductoras de la tolerancia y atenúan el perfil citotóxico de las diferentes poblaciones leucocitarias del útero. Los leucocitos uterinos son altamente receptivos para estas moléculas, las células uNK expresan sobre sus membranas los receptores inhibitorios LILRB (del inglés *Leukocyte Innmunoglobulin Like Receptors*, o receptores leucocitarios tipo inmunoglobulinas) que pueden asociarse a HLA-G, y los receptores CD94/NKG que se unen a HLA-E. Los macrófagos, las células dendríticas y los escasos T CD8$^+$ presentes en el útero además expresan LILRB1 y LILRB2 en diferentes proporciones y perfiles, por lo que también reconocen al HLA-G.

Inmunología del trabajo de parto

En condiciones normales, el inicio del trabajo de parto después de la semana 37 de la gestación marca el fin del privilegio inmunológico y, en consecuencia, de la gestación. Varios eventos inmunoendócrinos y anatómicos tienen que coordinarse para que este proceso concluya con éxito en el nacimiento.

Secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH)

Esta hormona es secretada por la placenta, sus niveles en el suero materno y circulación fetal se incrementan a lo largo de todo el embarazo y alcanzan su concentración máxima al final del mismo.

La secrecreción de la hormona liberadora de la corticotropina (CRH, por sus siglas en inglés) estimula la producción de corticotropina. Ésta regula directamente la producción de cortisol y sulfato de dehidroepiandrosterona en la corteza adrenal y representa un sustrato para la síntesis de estrógeno placentario, el cual aumenta la contractilidad uterina mediante un proceso antagónico de la P4. Estudios en babuinos y ovejas sugieren que el cortisol puede inducir la maduración de los pulmones fetales y su capacidad para sintetizar la proteína surfactante.

Activación del miometrio

Un evento clave durante el trabajo de parto es el establecimiento de contracciones rítmicas del útero que impulsan progresivamente al producto a pasar a través del canal cervical. Tal proceso requiere de la

booksmedicos.org

interacción entre la miosina y la actina, además de la unión de esta última con puntos específicos del citoesqueleto en la membrana celular. Estos cambios están asociados al desarrollo de la tensión en el tejido. La contracción uterina simultánea es mediada por el incremento en la expresión de la conexina 43, proteína que forma un multímero y es parte estructural de las conexiones gap entre los miocitos del miometrio, lo que permite el establecimiento de contractilidad efectiva y sincrónica.

Borrado cervical

El borrado cervical es un proceso asociado con la infiltración de células inmunológicas con perfil proinflamatorio hacia el cérvix y la liberación de diferentes MMP, cuya actividad enzimática degrada distintos tipos de colágena, lo que altera la estructura del cérvix. Durante este proceso la unión y continuidad estructural entre las membranas fetales y la decidua materna es interrumpida y la fibronectina fetal pasa a los fluidos vaginales.

Retiro fisiológico de la progesterona

Durante todo el embarazo, y justo antes del inicio del trabajo de parto, los tejidos gestacionales expresan mayoritariamente el receptor de P4 RP-B, que está asociado con efectos progestacionales. Sin embargo, el inicio del trabajo de parto coincide con la disminución en la expresión de este receptor y el aumento significativo en la expresión del RP-A asociado con los efectos antiprogestacionales. A dicho mecanismo se le conoce como "retiro funcional de la P4", debido a la disminución de la sensibilidad de estos tejidos a P4.

Activación de las membranas fetales

La progresión adecuada del trabajo de parto requiere la coordinación de los procesos mencionados con anterioridad. En las etapas más avanzadas del trabajo de parto es indispensable la ruptura de las membranas fetales que delimitan la cavidad amniótica y proveen al producto, hasta ese instante, de un ambiente inmunológicamente privilegiado.

La ruptura de las membranas fetales está asociada con el cambio del ambiente inmunológico inducido por el incremento en la expresión, síntesis y secreción de diversas citocinas proinflamatorias en los tejidos gestacionales tanto maternos como fetales. Entre las citocinas proinflamatorias fundamentales en el proceso de trabajo de parto se encuentran IL-1β, IL-6, TNF-α y una amplia variedad de quimiocinas como la IL-8, GRα, MCP-1, ENA, G-CSF, GM-CSF en el cérvix, miometrio, decidua, membranas fetales y placenta.

La progresión del trabajo de parto requiere la activación de los tejidos gestacionales, además de la migración y filtración de neutrófilos que cambien el equilibrio entre las poblaciones del sistema inmunológico en coexistencia durante toda la gestación, potenciando así el ambiente proinflamatorio. Todos estos procesos parecen ocurrir sólo a nivel local, ya que los genes relacionados en el control de la inflamación se encuentran sobreexpresados únicamente en los tejidos gestacionales y no en la circulación periférica materna.

La inflamación induce profundos cambios en las vías de señalización de estos tejidos y de las células que migran hacia la cavidad uterina al provocar la expresión de otros mediadores como prostaglandinas (PG) con efectos uterotónicos; MMP con propiedades de colagenasa y gelatinasa que degradan diferentes elementos de la matriz extracelular de las membranas, útero y cérvix; moduladores proapoptóticos que alteran la viabilidad y estructura de los tejidos, y especies reactivas de oxígeno asociadas a daño a lípidos y proteínas.

Parto pretérmino y ruptura prematura de membranas

El parto pretérmino (PPT) (definido como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación) se presenta entre 5 y 18% de todos los nacimientos, y constituye la causa principal de morbimortalidad perinatal. El PPT es un síndrome multifactorial asociado con variables sociobiológicas, económicas y culturales, como la edad de la madre, el origen étnico, la historia obstétrica, las complicaciones médicas durante la gestación y la presencia de infecciones.

Cerca de 30 a 35% de los PPT son resultado de indicaciones terapéuticas, 40 a 45% se consideran PPT espontáneos y de 25 a 30% están asociados a la ruptura prematura de membranas (RPM). La RPM se presenta cuando la resistencia de las membranas fetales se ve comprometida porque éstas pierden su integridad y dejan escapar líquido amniótico antes de que inicie el trabajo de parto. Este fenómeno es importante debido a que se incrementa el riesgo de complicaciones en la madre y el producto, entre otras prematurez, enfermedad respiratoria aguda en el recién nacido, infecciones neonatales, corioamnionitis, endometritis, hipoxia,

booksmedicos.org

asfixia fetal y hemorragia intraventricular, que incluso llegan a ocasionar la muerte perinatal o dejan secuelas a largo plazo.

Infección como inductor del parto pretérmino y ruptura prematura de membranas

Uno de los factores asociados con mayor frecuencia al PPT y la RPM es la presencia y el desarrollo de un proceso infeccioso intrauterino, condición que altera el equilibrio inmunológico de la unidad fetoplacentaria. Las infecciones bacterianas que se originan en el área vaginal pueden ascender a través del cérvix y llegar a infectar el espacio coriodecidual, las membranas fetales, la placenta, el líquido amniótico, el cordón umbilical y eventualmente al producto. Los microorganismos o sus productos expresan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), los cuales son reconocidos por los TLR que están presentes en las células del sistema inmunológico y en las células de los tejidos gestacionales, lo que desencadena una respuesta inflamatoria. Ésta se caracteriza por la secreción de TNF-α e IL-1β, las cuales actúan de manera autócrina y parácrina para inducir la producción de una segunda señalización y moléculas efectoras (como IL-6, IL-8, IL-10, MMP-9 y prostaglandinas) que amplifican la respuesta inflamatoria, misma que alcanza incluso el compartimento fetal.

Desde el punto de vista evolutivo, el PPT en presencia de infección podría ser considerado un acto de supervivencia, porque permite a la madre expulsar los tejidos infectados y mantener su estatus reproductivo. Por otro lado, una segunda opción evolutiva son los mecanismos moleculares desarrollados por la madre para protegerse de la infección al establecer una respuesta inmunológica inflamatoria. Se ha tratado de entender cómo se genera y amplifica la respuesta inmunológica en los tejidos gestacionales ante el proceso infeccioso utilizando diversos modelos *in vitro*. De esta forma se demostró que las membranas fetales humanas en cultivo responden de manera diferencial según el microorganismo patógeno al que son expuestas. Por ejemplo, mientras que la infección con *Ureaplasma urealyticum* estimula la secreción de IL-1β y PG, los estreptococos del grupo B inducen de manera preferencial la producción de TNF-α y MMP-9.

La secreción de moléculas antiinflamatorias, como la IL-10, también parece estar regulada por el microorganismo infectante, ya que *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* y estreptococos del grupo B inducen la producción de diferentes cantidades de IL-10 en las membranas fetales *in vitro* (Figura 32-4).

Durante un proceso infeccioso a nivel intrauterino, la secreción de mediadores inflamatorios genera un ambiente inmunológicamente incompatible con la continuidad del embarazo. En ese sentido, existen reportes experimentales que sustentan que tales condiciones pueden revertirse de manera parcial por hormonas gestacionales, como la P4 y la prolactina, las cuales pueden inhibir la expresión y síntesis de moléculas inflamatorias.

El hecho de que estas hormonas controlen la respuesta inmunológica durante un proceso infeccioso aporta información sobre la existencia de mecanismos fisiológicos compensatorios que pueden proteger en forma natural la unidad fetoplacentaria y favorecer la continuidad de la gestación. Además, se les reconoce como candidatas terapéuticas que pueden utilizarse en casos de PPT y RPM.

Biomarcadores en PPT y RPM

Durante un proceso infeccioso, las interacciones en el microambiente intrauterino se vuelven mucho más complejas por la variedad de mediadores inflamatorios responsables del PPT y la RPM. La complejidad de estas relaciones dificulta identificar las moléculas que pueden ser utilizadas como biomarcadores predictivos de estas patologías.

Los biomarcadores potenciales hasta ahora descritos incluyen una amplia gama de moléculas, entre las que destacan los niveles de la α-fetoproteína, CRH, prolactina, estrógenos, proteínas (como la fosfatasa alcalina y la ferritina), micronutrientes (por ejemplo el zinc y el hierro) y algunas vitaminas.

Ciertas moléculas son usadas como biomarcadores de PPT en presencia de una infección; entre éstas, la variación de los niveles de la IL-6, la proteína C reactiva, la fibronectina, la ferritina, las defensinas e IL-8, lo mismo que el recuento de leucocitos en el plasma. Aunque cada uno de estos marcadores tiene valor pronóstico, debe considerarse la etapa del embarazo en la que se realiza el diagnóstico y el tipo de muestra empleado (líquido amniótico, fluido vaginal o cervical, suero, etcétera).

El uso de técnicas genómicas, proteómicas y metabolómicas en el estudio de patologías multifactoriales como el PPT y la RPM ha incrementado el conocimiento de las moléculas participantes tanto *in vivo* como *in vitro*, lo que ha facilitado la identificación de proteínas con uso potencial como biomarcadores, ya que intervienen tanto en la evolución del fenómeno como en la transducción de señales que dan lugar al PPT y la RPM.

booksmedicos.org

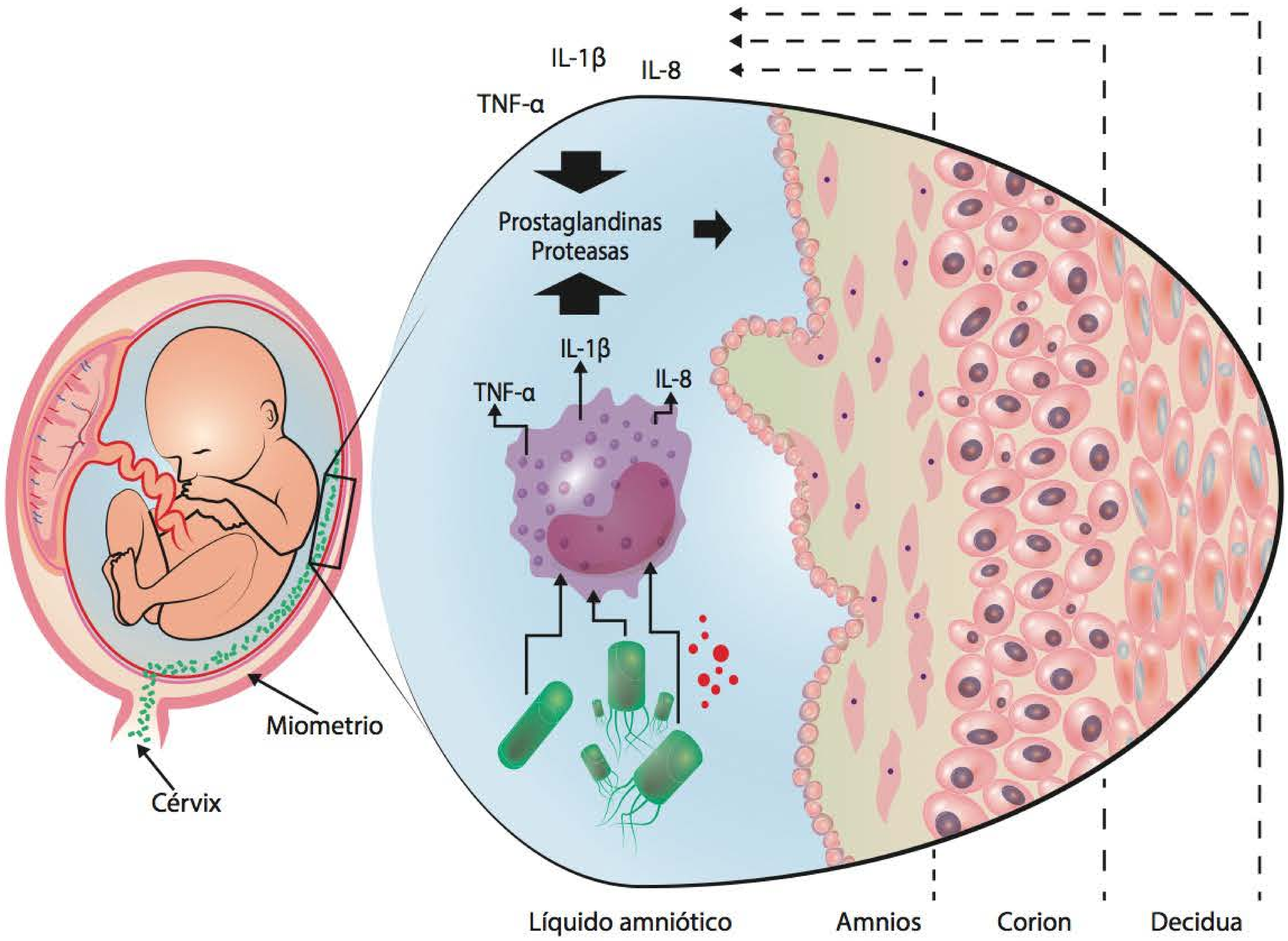


Figura 32-4. Inducción de PPT y RPM por infección
Una de las condiciones patológicas que vulnera el privilegio inmunológico de unidad materno-fetal es el desarrollo de un proceso infeccioso en la cavidad intrauterina. Una vez que los microorganismos ascienden desde la vagina a través del cérvix y alcanzan las membranas fetales y la placenta, estos tejidos y las células profesionales del sistema inmunológico que radican en ellos reaccionan al proceso infeccioso secretando moduladores proinflamatorios que modifican el equilibrio inmunológico de la cavidad uterina y la cavidad intraamniótica. Moduladores como IL-1β, TNFα e IL-8 inducen la síntesis y secreción de MMP y PG, que modifican la función y continuidad estructural de las membranas fetales.

Aplicaciones clínicas de las células troncales del cordón umbilical, la membrana fetal y la placenta

El término célula troncal se refiere a una célula en un estadio indiferenciado con la capacidad potencial de dar origen a los diferentes tipos celulares que componen un organismo multicelular. Las primeras células troncales fueron aisladas a partir de embriones humanos en etapa de blastocisto; su estudio sentó las bases para utilizarlas en investigación con diversos propósitos terapéuticos.

El aislamiento y uso de las células troncales es controversial desde el punto de vista ético, pues requiere el uso de embriones humanos de edad temprana (4-5 días después de la fecundación) e implica la destrucción del blastocisto para recuperar la masa celular interna. Sin embargo, desde hace más de 10 años los tejidos extraembrionarios representan una fuente potencial de células troncales que no genera un conflicto ético, ya que son productos de desecho sanitario. Los tejidos extraembrionarios incluyen la placenta, las membranas corioamnióticas y el cordón umbilical. Su localización, estructura y competencia inmunológicas permiten mantener la cavidad uterina y amniótica como sitios inmunológicamente privilegiados, al evitar que los tejidos maternos generen una respuesta de rechazo hacia el producto.

La capacidad inmunomoduladora asociada a la generación de ambientes inmunotolerogénicos ha atraído la atención de la comunidad científica para el desarrollo de estrategias terapéuticas regenerativas. En la región decidual de la placenta, se ha descrito la existencia de MSC (del inglés *Mesenchymal Stem*

booksmedicos.org

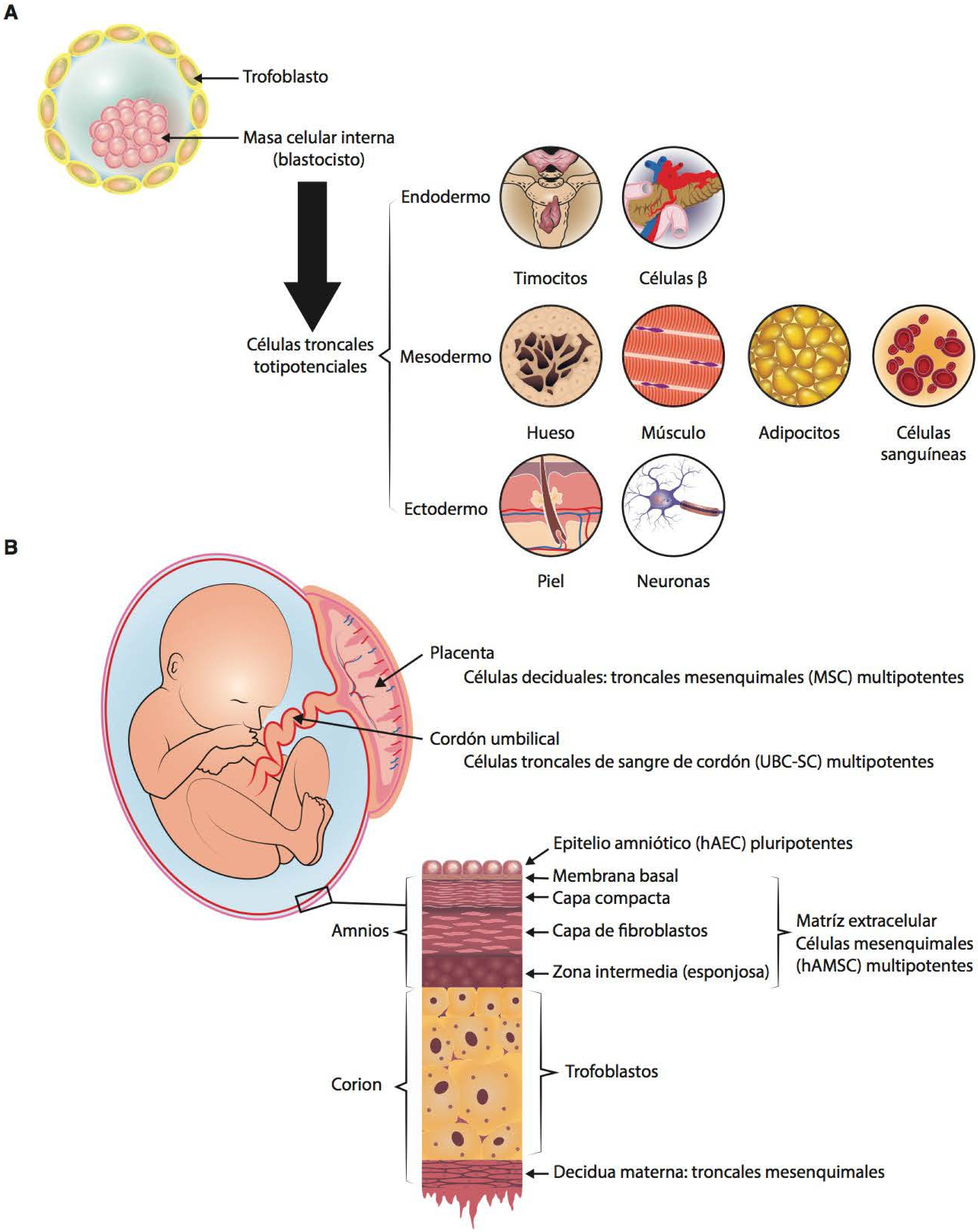


Figura 32-5. Células troncales de la unidad fetoplacentaria
Esquema que muestra las tres capas germinales (A) y las capacidades pluripotenciales de las células troncales aisladas de la placenta, el cordón umbilical y las membranas corioamnióticas.

booksmedicos.org

Cells, o células troncales mesenquimales) con un fenotipo caracterizado por la expresión de marcadores mesenquimales y hematopoyéticos: $CD90^{+}$, $CD105^{+}$, $CD166^{+}$, $CD49^{+}$, $SH3^{+}$, $SH4^{+}$ y HLA-AB. Estas células son capaces de diferenciarse *in vitro* en osteoblastos y adipocitos. Sin embargo, los estudios sobre las propiedades inmunomoduladoras de las MSC deciduales aún son limitados.

En los últimos años, diversos grupos de investigación han enfocado sus esfuerzos a la obtención de células troncales derivadas del epitelio amniótico, un tejido de origen ectodérmico, y del estroma mesenquimal, que corresponde a la región esponjosa rica en colágena sobre la que descansa este epitelio. Las HAEC (del inglés *Human Amniotic Epithelial Cells*, o células del epitelio amniótico humano) tienen capacidades pluripotenciales similares a las que se pueden aislar del blastocisto para dar origen a los tres linajes embrionarios (endodermo, ectodermo y mesodermo). Las HAEC expresan marcadores mesenquimales y hematopoyéticos, como $CD105^{+}$, $CD90^{+}$, $CD73^{+}$, $CD49d^{+}$, $CD166^{+}$, HLA I-A, -B y -C, lo mismo que marcadores embrionarios, que incluyen el SSE-3 (del inglés *Secondary Somatic Embryo 3*) y SSE-4 (antígenos específicos de la etapa embrionaria), el factor de transcripción 4 vinculado a octámeros (Oct-4) y el factor de transcripción Nanog, los cuales son relevantes en el mantenimiento de la pluripotencia del embrión.

Estudios *in vitro* han demostrado la capacidad de las HAEC para diferenciarse en células de linaje osteogénico, adipogénico, condrogénico, neurogénico, cardiomiogénico, pancreático y hepático. En este mismo sentido, las células troncales hASMC (del inglés *human Amniotic Stromal Mesenchymal Cells*, o células troncales del estroma mesenquimal de la membrana amniótica) tienen capacidad multipotencial; es decir, sólo pueden generar células de su misma capa o linaje de origen embrionario. Estas células expresan marcadores mesenquimales y hematopoyéticos, pero no marcadores embrionarios. Estudios *in vitro* demostraron la capacidad de la hASMC para diferenciarse en células de linaje osteogénico, adipogénico, condrogénico, neurogénico, cardiomiogénico y pancreático; sin embargo, no se ha demostrado que puedan diferenciarse en células hepáticas.

Las HAEC y hASMC presentan una ventaja respecto de las células troncales embrionarias: mientras que estas últimas tienen actividad tumoregénica, las primeras no presentan dicha capacidad. Diversos estudios han probado que, por su función durante el embarazo, las células HAEC y las hASMC tienen una baja inmunogenicidad que les permite regular la respuesta inmunológica de diversos tipos celulares (que incluyen células presentadoras profesionales del sistema inmunológico), lo que favorece la disminución de la secreción de citocinas proinflamatorias y factores quimiotácticos.

Por otro lado, se ha demostrado que la membrana amniótica presenta capacidades antimicrobianas intrínsecas que, junto a su expresión HLA-G y HLA-E, favorecen el establecimiento de tolerancia inmunológica e inhiben en forma natural posibles procesos infecciosos. Estas características hacen de este tejido un excelente candidato para ser utilizado en medicina regenerativa y en la actualidad su uso ha tenido especial éxito en el tratamiento de regeneración de la piel de pacientes con quemaduras o úlceras, así como en la cirugía oftalmológica.

El posible uso clínico de las células troncales derivadas de la membrana amniótica se basa en los resultados de diversos estudios *in vitro* que utilizan modelos animales. Tales estudios han demostrado la capacidad de las HAEC para diferenciarse en células β productoras de insulina, que normalizan los niveles de azúcar en la sangre de ratones diabéticos. En modelos de daño cerebral, las HAEC y hASMC han mostrado una actividad angiogénica que promueve la formación de vasos en el cerebro, con efectos antiinflamatorios que evitan la infiltración de células inflamatorias hacia el cerebro y disminuyen la apoptosis en el tejido dañado, con lo que favorecen una adecuada tasa de proliferación y diferenciación neuronal.

El uso de hASMC en modelos murinos de artritis reumatoide ha demostrado la amplia capacidad de estas células para regular negativamente la respuesta inflamatoria desarrollada en las articulaciones asociada a la destrucción de colágena, además de proteger a los ratones de la sepsis experimental.

Otro recurso utilizado para la obtención de células troncales es la sangre de cordón umbilical. Su obtención y almacenamiento es más simple, lo que asegura que las células troncales mantengan sus propiedades sin alterarse por el procedimiento de extracción. Estas células UCB-SC (del inglés *Umbilical Cord Blood Stem Cells*, o células troncales de sangre de cordón umbilical), originalmente fueron una valiosa fuente de células hematopoyéticas que podía sustituir el trasplante de medula ósea y tratar varias enfermedades como leucemias, linfomas, síndromes mielodisplásicos, anemia de Falconi y mieloma múltiple, entre otras. En la actualidad, existen criterios no del todo unificados acerca de la obtención y el almacenamiento de este tipo de células en bancos especializados alrededor del mundo para utilizarlas

booksmedicos.org

como alternativa al trasplante de médula ósea; sin embargo, su uso terapéutico potencial es mucho más amplio.

Las UCB-SC tienen una capacidad multipotencial para diferenciarse hacia tejidos de linaje mesenquimal y expresan marcadores como $CD105^+$, $CD90^+$, $CD73^+$, $CD49b^+$, $CD166^+$ y HLA I-A, -B y -C. Las capacidades de estas células se han evaluado en varios modelos animales con trastornos neurológicos, en los que se ha comprobado que pueden diferenciarse en neuronas, glía y otros tipos de células neuronales con capacidad de secreción de moléculas antiinflamatorias, neuroprotectoras, angiogénicas y regenerativas del tejido dañado.

El uso de las UCB-SC para el tratamiento de enfermedades autoinmunes se basa principalmente en su baja expresión de HLA I y sus capacidades inmunorreguladoras negativas en los linfocitos T. En un estudio clínico se realizó un trasplante de UCB-SC a pacientes con lupus eritematoso resistente al tratamiento con glucocorticoides, ciclofosfamida y micofenolato mofetil, y se demostró que disminuyeron los síntomas de la enfermedad y los niveles de creatinina en suero y de nitrógeno en urea. Además, se observó un aumento de las células Treg asociado al restablecimiento de la relación Th1/Th2.

En el tratamiento de la artritis reumatoide se ha observado que las UBC-SC disminuyen la expresión de MMP-9 implicada en la destrucción del tejido conectivo. También suprimen la expresión de marcadores de inflamación. No se reportan efectos adversos del tratamiento con UBC-SC y HAECs, y se logra mejorar el estado de salud de los pacientes.

A pesar de los grandes avances en el estudio de las propiedades de las células troncales derivadas de placenta, membrana amniótica y cordón umbilical, aún es necesario establecer criterios que homologuen los aspectos metodológicos para su uso clínico.

Resumen

La creación de un ambiente inmunológicamente privilegiado en la unidad fetoplacentaria es el resultado de múltiples estrategias inmunoendócrinas y anatómicas, cuyo objetivo es crear condiciones que permitan el desarrollo y el crecimiento del producto, idealmente durante 37 semanas de gestación, al menos. El equilibrio y la diversidad de las poblaciones celulares que modulan la respuesta ante diferentes retos inmunológicos son decisivos para garantizar que la madre y el feto se *toleren* y, al mismo tiempo, sean competentes para responder de manera rápida y efectiva ante cualquier reto inmunológico.

Las poblaciones de linfocitos Th1, Th2, Th17 y Treg son esenciales para mantener un ambiente compatible con la gestación que mantenga el equilibrio entre la secreción y el efecto de los moduladores proinflamatorios y antiinflamatorios. La modificación del perfil citotóxico de las células NK residentes en el útero es una estrategia crucial; sumada a los efectos inmunomoduladores (antiinflamatorios) de la P4 y la IL-10, constituyen mecanismos fundamentales para un embarazo con éxito.

Desde el punto de vista inmunológico, el inicio y la progresión del trabajo de parto normal representa el fin del privilegio inmunológico. Este evento requiere la coordinación de tres eventos importantes: la activación del miometrio, el borrado cervical y, en las etapas más avanzadas, la ruptura de las membranas fetales.

Una condición que vulnera la continuidad de la gestación es el inicio y desarrollo de un proceso infeccioso a nivel cérvico-vaginal-uterino; esta condición patológica es reconocida como el factor causal de un tercio del total de los partos pretérmino en el mundo y la principal causa de morbimortalidad perinatal. Cuando los tejidos maternos (decidua) y fetales (membranas corioamniótica y placenta) se infectan, comienzan a secretar factores proinflamatorios, como IL-1β, TNFα, IL-6 e IL-8. Éstos, a su vez, inducen la secreción descontrolada de factores uterotónicos y prodegradativos de matriz extracelular, que ejerce profundos efectos sobre la función y estructura de los tejidos, y los hace incompatibles con el mantenimiento del embarazo.

La complejidad de estas condiciones ha motivado que, en las últimas décadas, los esfuerzos en la investigación experimental se dirijan a la identificación de biomarcadores con potencial terapéutico, que permitan intervenir a nivel clínico de manera exitosa. Las evidencias clínicas y experimentales indican que las células que integran y pueblan los tejidos extraembrionarios humanos presentan características pluri y totipotenciales, cuyas capacidades pueden ser utilizadas clínicamente.

booksmedicos.org

Lecturas sugeridas

Abdulrazzak H, Moschidou D, Jones G, Guillot PV. Biological characteristics of stem cells from foetal, cord blood and extraembryonic tissues. J R Soc Interface. 2010 Dec 6;7 Suppl 6:S689-706. [Publicación en internet] 2010 agosto 25 [acceso 20 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

Hunt JS. Stranger in a strange land. Immunol Rev. [Publicación en internet] 2006 Oct;213:36-47. 2006 [acceso 20 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

Mendelson CR. Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. Mol Endocrinol. 2009 Jul;23(7):947-54. [Publicación en internet] 10.1210/me.2009-0016. [acceso 20 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282364

Miki T. Amnion-derived stem cells: in quest of clinical applications. Stem Cell Res Ther. 2011 May 19;2(3):25. [Publicación en internet] 10.1186/scrt66. [acceso 20 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596003

Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. Reprod Biol Endocrinol. [Publicación en internet] 2003 Dec 2;1:122 [acceso 20 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14651749

Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy. Front Immunol. [Publicación en internet] 2014 May 8;5:196. 10.3389/fimmu.2014.00196. eCollection 2014 [acceso 23 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24847324

Sykes L, MacIntyre DA, Teoh TG, Bennett PR. Anti-inflammatory prostaglandins for the prevention of preterm labour. Reproduction. 2014 Aug;148(2):R29-40. [Publicación en internet] 10.1530/REP-13-0587. Epub 2014. [acceso 23 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24890751

Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, Teoh TG, Bennett PR. The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. Mediators Inflamm. 2012;2012:967629. [Publicación en internet] 10.1155/2012/967629. Epub 2012. [acceso 23 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.hindawi.com/journals/mi/2012/967629/ref/

Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S, Tsikouras P, Iliodromiti Z. Immune aspects and myometrial actions of progesterone and CRH in labor. Clin Dev Immunol. 2012;2012:937618. [Publicación en internet] 10.1155/2012/937618. Epub 2011 Oct 19. [acceso 23 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22028729

Weiss M, Troyer D. Stem cells in the umbilical cord. Stem Cell Rev. 2006;2(2):155–162. [Publicación en internet] 10.1007/s12015-006-0022-y. [acceso 23 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753204/

booksmedicos.org

Capítulo 33

Filogenia del sistema inmunológico

MANUEL IVÁN GIRÓN PÉREZ • GLADYS ALEJANDRA TOLEDO IBARRA • HUMBERTO LANZ MENDOZA

INTRODUCCIÓN

Contenido del capítulo

Sistema inmunológico de los invertebrados
Sistema inmunológico de los vertebrados
Sistema inmunológico de los peces
Sistema inmunológico de los anfibios
Sistema inmunológico de los reptiles
Sistema inmunológico de las aves
Aspectos particulares del sistema inmunológico de los mamíferos
Lecturas sugeridas

La vida en la Tierra inició hace más de 3 500 millones de años; lentamente los organismos unicelulares procariontes evolucionaron hasta convertirse en células eucariontes y organismos pluricelulares. Ya que siempre han existido relaciones simbióticas entre los organismos debido a la competencia por los nichos ecológicos, la capacidad de protección es un elemento clave para la supervivencia. Todos los organismos, desde los procariontes, han desarrollado mecanismos como la respuesta inmunológica, cuya principal función es la discriminación entre lo propio y lo no propio. Tal proceso implica la participación de receptores en el reconocimiento de agentes patógenos que identifican marcadores moleculares *no propios*; es decir, moléculas presentes en los patógenos, pero ausentes en el hospedero. En este mismo sentido, también pueden reconocer la ausencia de marcadores *propios*: puesto que todas las células de un organismo deben tener marcadores específicos de pertenencia, en caso de no tenerlos deben ser destruidas. Con el objetivo de lograr la supervivencia, los agentes patógenos y los hospederos deben desarrollar continuamente nuevos mecanismos de infección y protección, lo que promueve la evolución de los últimos.

Los organismos unicelulares presentan *estrategias de protección*, algunas de las cuales incluso se han conservado en los organismos más complejos. Así pues, se sabe que las propias bacterias producen péptidos tipo microcinas y antimicrobianos dirigidos contra otras especies e inhiben la proliferación de células. Incluso los antibióticos producidos por los microorganismos son una estrategia natural para impedir la llegada de otros al mismo nicho ecológico. Entre los mecanismos de defensa de los procariontes que se conservan en los mamíferos se encuentra la capacidad de detectar dsRNA (del inglés, *double stranded Ribonucleic Acid*, o ácido ribonucleico de doble cadena) y otros ácidos nucleicos modificados. Mecanismos de defensa más complejos, como la fagocitosis, se encuentran muy conservados y, al parecer, tienen sus orígenes en organismos unicelulares; este proceso (estudiado de manera profusa en la respuesta inmunológica de los mamíferos) tiene similitudes con la ingestión de partículas que llevan a cabo las amibas.

Por otra parte, en todos los seres vivos hay mecanismos de protección no sólo individuales sino que actúan en toda la población. Es el caso de distintos tipos de PCD (del inglés, *Programmed Cell Death*, o muerte celular programada). Destaca el sistema Abi (del inglés *Abortive infection system*, o sistema de infección abortiva), en el que una célula infectada favorece su

booksmedicos.org

propia destrucción, generando así una mayor posibilidad de que otras células eviten la infección. Un tipo muy común de PCD es la apoptosis, un proceso que se desencadena en células animales estresadas o dañadas, mediante caspasas que modulan la expresión y actividad de proteínas esenciales del ciclo celular.

Los mecanismos antes descritos son ejemplos de herramientas desarrolladas por organismos unicelulares que se han conservado a lo largo de la evolución. A su vez, los organismos pluricelulares han desarrollado nuevos mecanismos inmunológicos, los cuales, además de protegerlos de agentes extraños, también juegan un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis y la integridad del organismo.

Sistema inmunológico de los invertebrados

En la actualidad, el número total de especies animales es de alrededor de un millón. Los invertebrados constituyen más de 95%, e incluyen desde los protozoos unicelulares hasta los equinodermos y protocordados (Figura 33-1). La investigación de los insectos (el mayor grupo de animales dentro de los invertebrados) ha provocado gran interés debido a la importancia de los insectos como vectores de enfermedades humanas y animales, por ejemplo la malaria y el dengue.

Es importante recordar que muchos mecanismos inmunológicos fueron descubiertos en los invertebrados. Por ejemplo, Ilya Méchnikov descubrió el fenómeno de la fagocitosis en los invertebrados, mientras que el profesor Hans G. Boman y sus colegas demostraron que la *Drosophila* responde a un desafío con bacterias muertas o vivas mediante la síntesis de péptidos antimicrobianos; así inició el interés y la intensa investigación en esta área. En 1996, Jules Hoffmann, Bruno Lemaitre y sus colaboradores reportaron que la proteína Toll está involucrada en la producción del péptido antifúngico drosomicina. Lo anterior llevó al descubrimiento, más tarde,

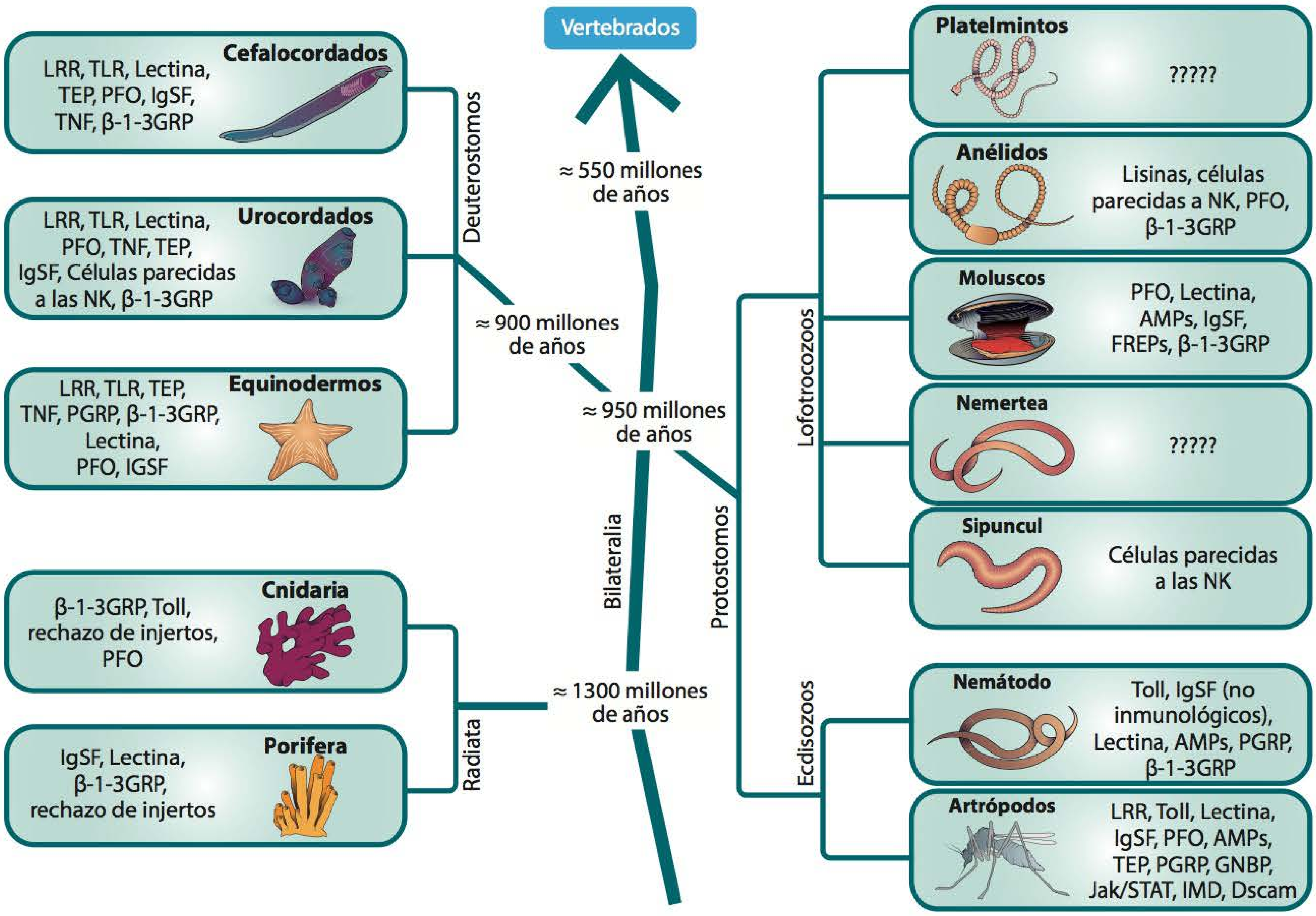


Figura 33-1. Clases de organismos invertebrados
En el esquema se muestran algunas especies animales representativas de cada clase de invertebrados y los principales componentes de la respuesta inmunológica que aparecieron a lo largo de la evolución.

booksmedicos.org

de los TLR en los vertebrados y de su participación en la respuesta inmunológica, en particular en los mamíferos. La investigación sobre el papel de los TLR en la respuesta inmunológica es muy extensa; la importancia de tales receptores es quizá mayor en los mamíferos que en los invertebrados. Estos descubrimientos hicieron a Jules Hoffman merecedor del premio Nobel en fisiología y medicina en 2011. El hallazgo de que Toll está involucrado en la inducción de un péptido antimicrobiano abrió la posibilidad de realizar estudios genéticos detallados de las vías de señalización implicadas en la producción de estas moléculas. Además, la secuenciación completa del genoma de *Drosophila* en el año 2000 permitió realizar el análisis genético molecular de su sistema inmunológico. En los últimos 10 años, se han secuenciado varios genomas de insectos y otros invertebrados, por lo que es posible hacer comparaciones entre éstos. Es evidente que las respuestas inmunológicas son parecidas entre los insectos y otros invertebrados, pero también hay diferencias particulares en cada grupo (Tabla 33-1).

Durante largo tiempo se consideró que los invertebrados sólo presentaban una respuesta inmunológica innata, pero resultados recientes de diversos grupos de investigación sugieren la presencia de una respuesta inmunológica adaptativa alterna. Sin embargo, con fines didácticos podemos dividir la respuesta inmunológica de los invertebrados en cuatro etapas: I) reconocimiento de lo propio y lo no propio, II) activación de la respuesta celular, III) amplificación, y IV) activación de mecanismos efectores (Figura 33-2).

Reconocimiento de lo propio y de lo no propio

Todos los organismos han desarrollado la capacidad para reconocer lo propio y mantener su integridad genética. Los invertebrados carecen de anticuerpos o TCR, pero reconocen los agentes no propios por medio del uso de receptores para PAMP. Un área de investigación es la participación de los DAMP (patrones moleculares asociados a daño) en la respuesta inmunológica de los invertebrados. En este campo, los estudios publicados por Matzinger en

Tabla 33-1. Comparación de componentes y características de la respuesta inmunológica en organismos invertebrados y vertebrados

	Invertebrados	Vertebrados
	Componentes humorales	
Cascadas proteolíticas y enzimáticas	Fenoloxidasa Vía Toll, Proteínas TEP	Sistema de complemento
Mecanismos de comunicación intercelular	Moléculas tipo citocinas y ROS	Citocinas y quimiocinas
Moléculas efectoras	Lisozima Melanina (ROS) Péptidos antimicrobianos	Anticuerpos solubles Lisozima Péptidos antimicrobianos
	Componentes celulares	
Reconocimiento de antígeno	PRR (TLR, NOD, DAMP)	PRR (TLR, NOD, DAP) BCR, TCR
Procesamiento y presentación de antígeno	¿Procesamiento?	Células especializadas (linfocitos B y células dendríticas)
Células efectoras	Hemocitos con actividad fagocítica y citotóxica	Leucocitos (mononucleares y polimorfonucleares) Linfocitos y células NK
	Características	
Especificidad	Baja	Alta
Memoria	*Priming*	Clásica (mediada por linfocitos)

booksmedicos.org

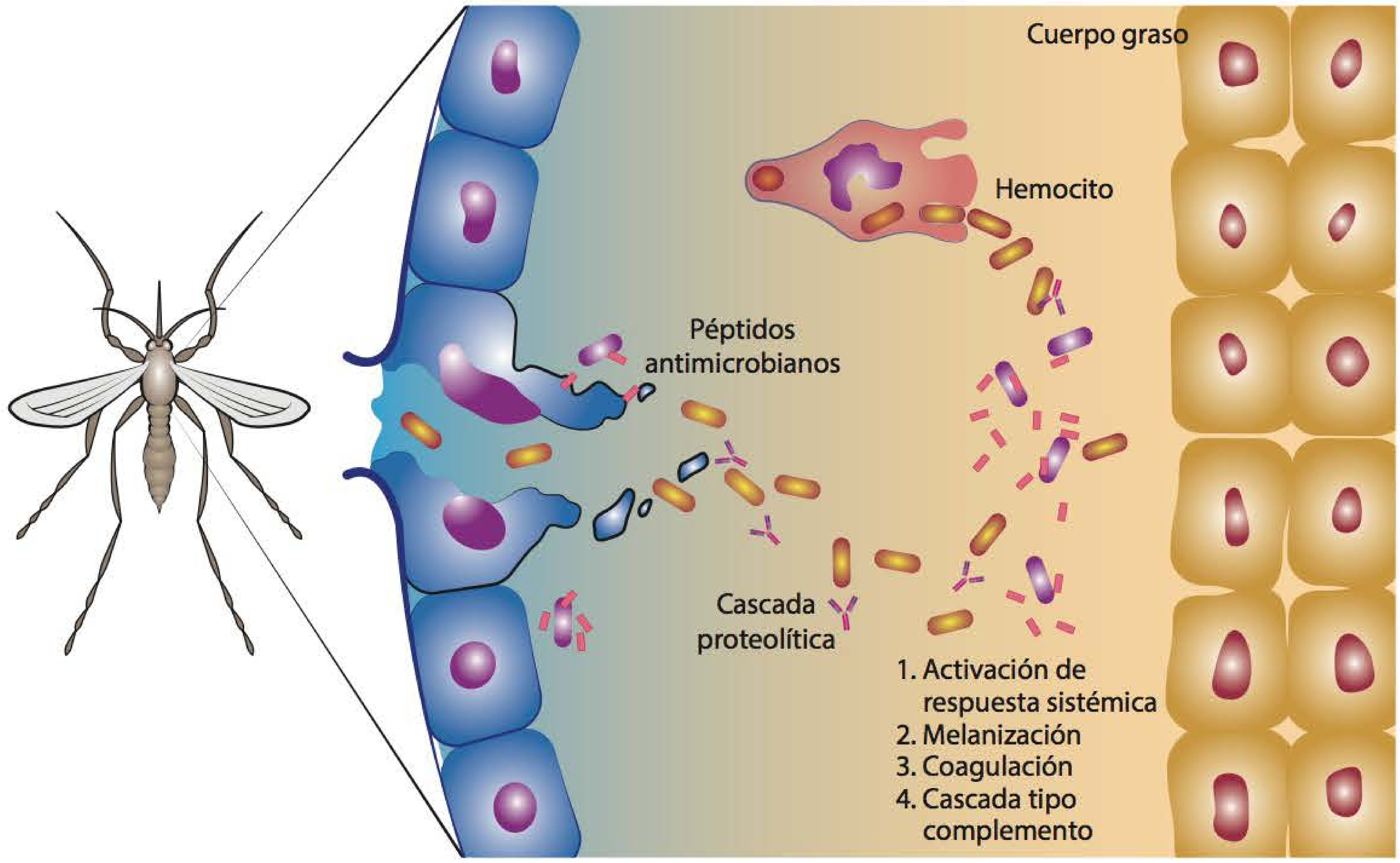


Figura 33-2. Etapas de la respuesta inmunológica en organismos invertebrados

1994 afirmaron por primera vez que se requieren señales de daño para activar una defensa adecuada contra los patógenos; tales señales suelen ser producto de tejido o células irritadas, infectadas o lesionadas. Se ha sugerido que los tejidos o células de invertebrados (y en particular de insectos) también pueden liberar señales de daño y que la intensidad de estas señales debe correlacionarse con un umbral de daño sobre el establecimiento de la infección. La idea de que los insectos pueden reconocer y reaccionar contra dichas moléculas de daño fue propuesta por Salt en 1970. Él anticipó que los tejidos del huésped son dañados por los microorganismos directa o indirectamente por la liberación de sustancias tóxicas, entre otros mecanismos. Dentro de los DAMP más interesantes se encuentran los ROS, los RNS y las moléculas purinérgicas como el ATP.

A lo largo de la evolución, se han desarrollado moléculas que participan en la comunicación celular. En plantas y animales, algunas de estas moléculas intracelulares se identificaron como parte de las rutas de estimulación de la respuesta inmunológica, cuando aparecen en altas concentraciones en el espacio extracelular. Por lo tanto, la capacidad inmunológica de los insectos no sólo depende de la discriminación entre lo propio y no propio, sino también de parámetros como la concentración, que induce la toma de *decisión* de eliminar o coexistir con los microorganismos.

En los invertebrados se han descrito diversos receptores que diferencian lo propio de lo no propio y lo dañado. En la Tabla 33-2 se muestran algunos ejemplos representativos. Debido al avance en la secuenciación de los genomas de más especies, se reportan con frecuencia moléculas con funciones de reconocimiento en diversos grupos de invertebrados.

Activación de la respuesta celular

Después del reconocimiento de lo no propio se activa la respuesta inmunológica celular, que puede ser local, en general en los epitelios dañados por la invasión microbiana, y la acción de los hemocitos (células circulantes en la hemolinfa de muchos invertebrados).

Los epitelios responden con la producción de ROS y con la expresión de péptidos antimicrobianos. En varios estudios realizados en insectos se ha

booksmedicos.org

Tabla 33-2. Ejemplos de receptores para PAMP en invertebrados

NOMBRE	ACRÓNIMO	Grupo de invertebrados
Proteínas de unión a bacterias gramnegativas	GNBP	Artrópodos (*insectos, crustáceos y arácnidos*)
Proteínas de unión a peptidoglicano	PGRP	Artrópodos (*insectos, crustáceos y arácnidos*)
Lectinas	Lectinas	Esponjas, moluscos, artrópodos, nematodos, equinodermos, urocordados, cefalocordados
Proteínas con enlace tioéster	Proteínas TEP	Cnidarios, artrópodos, equinodermos, urocordados y cefalocordados
Proteínas con dominios de inmunoglobulinas: hemolina, Dscam, AgDscam	IgSF	Esponjas, artrópodos, moluscos, urocordados, cefalocordados
Proteínas de reconocimiento a β-1-3 Glucano	β-1-3 GRP	Esponjas, cnidarios, artrópodos, nematodos, moluscos, anélidos, equinodermos, urocordados y cefalocordados

observado la rápida producción de NO por parte de la NOS, la generación de O_2 y H_2O_2 y la activación de enzimas relacionadas con el metabolismo de ROS, entre otras la glutatión peroxidasa y la NADPH oxidasa. Los ROS generados en estos tejidos no sólo actúan localmente, ya que se difunden en la hemolinfa, y pueden activar la expresión de moléculas efectoras de manera sistémica, por ejemplo los péptidos antimicrobianos en tejidos como en el cuerpo graso.

Diversas citocinas llevan a cabo la organización de reacciones complejas de la respuesta inmunológica. En los invertebrados, se ha demostrado el efecto de citocinas recombinantes de vertebrados en la activación de la respuesta inmunológica; al mostrar que el TNF-α, IFN-γ e IL-8 inducen reacciones en gusanos, moluscos e insectos se sugiere que estos animales utilizan moléculas del tipo de las citocinas. Los celomocitos de la lombriz de tierra respondieron a IL-12 e IFN-γ recombinante humana incrementando la fagocitosis, mientras que los hemocitos de mejillones azules respondieron ante la presencia de TNF-α con una disminución de la fagocitosis. Sin embargo, con base en el hecho de que los genes correspondientes aún no se han descrito en dichos invertebrados, estos resultados deben ser tomados con cautela. La primera citocina aislada en los invertebrados fue el SSF (del inglés *Sea Star Factor*, o factor de estrella de mar) y se obtuvo en el lisado de los hemocitos de las estrellas de mar. El SSF mostró tener un efecto regulatorio tanto en hemocitos de equinodermos como en la respuesta inmunológica celular en los mamíferos; desafortunadamente, su caracterización molecular no ha sido determinada por completo y se desconoce su homología con otras citocinas de vertebrados.

Por otro lado, se encontraron algunas citocinas codificadas en el genoma de los invertebrados. Una molécula de regulación central es el TGF-β, que modera la inflamación, además de que inicia y mantiene las funciones de reparación de tejidos. El TGF-β pertenece a una familia con numerosos miembros que han sido identificados en moluscos, nematodos, insectos, equinodermos y tunicados. Incluso el genoma de cnidarios, representado por el de la anémona de mar *Aiptasia pallida*, contiene genes que codifican para TGF-β, y se demostró de modo experimental que esta citocina regula reacciones inmunológicas que incluyen la producción de NO.

Otra citocina central es la MIF β, producida en respuesta a la infección parasitaria con el trematodo *Schistosoma mansoni* en caracoles. La MIF también fue descrita en el camarón blanco del Pacífico *Litopenaeus vannamei*, en quien funciona como una citocina proinflamatoria regulada en infecciones virales y se expresa en forma predominante en hemocitos, corazón y hepatopáncreas.

El genoma del ostión contiene un gen parecido a la IL-17 que se expresa ante la infección con bacterias patógenas. La citocina AIF-1 (del inglés *Allograft Inflammatory Factor-1*, o factor inflamatorio al aloinjerto-1), que estimula la actividad fagocítica de los granulocitos, también fue descrita en los invertebrados. En crustáceos de agua dulce se produce una serie de citocinas que tienen impacto en la hematopoyesis. El cangrejo chino produce inhibidores de la

booksmedicos.org

señalización de citocinas en diversas células y órganos tras el reto con bacterias patógenas.

Las moscas de la fruta *Drosophila* producen varias citocinas denominadas helicoidales. En los invertebrados más desarrollados, por ejemplo equinodermos y cordados no complejos, se describieron citocinas como el factor LITAF (del inglés *Lipopolysaccharide-Induced Tumor Necrosis Factor*, o factor de necrosis tumoral inducida por lipopolisacárido). El TNF-α fue detectado hace poco en el pez anfioxo, en quien regula la respuesta inmunológica innata.

Es importante subrayar que el hecho de que las citocinas clásicas de los mamíferos estén ausentes en los invertebrados no indica que la respuesta inmunológica de éstos no sea regulada por citocinas o por moléculas de diferente naturaleza que cumplen esta función. Ya se mencionó que los ROS son capaces de inducir una respuesta inmunológica sistémica, y hace poco se observó que los péptidos antimicrobianos son capaces de cumplir funciones reguladoras. Es probable que los invertebrados regulen la respuesta inmunológica con moléculas pequeñas de fácil producción y difusión (por ejemplo, los ROS y los péptidos), sobre todo si se considera que muchos invertebrados tienen sistemas circulatorios abiertos en los que la hemolinfa irriga todos sus tejidos.

Los microorganismos que alcanzan la hemolinfa se enfrentan a los hemocitos, cuya función es fagocitarlos. En ocasiones, y según el número de microorganismos, los hemocitos forman agregados o cápsulas que rodean las partículas y las neutralizan. A lo largo de este proceso, los hemocitos liberan su contenido ya sea por exocitosis o secreción; dicho contenido puede estar formado por proteasas, enzimas lisosomales, factores anticoagulantes, péptidos y compuestos derivados del ácido araquidónico. Los hemocitos son fundamentales para el control de los microorganismos que llegan al hemocele y también para la reparación del daño en los tejidos.

El órgano productor de los hemocitos no ha sido identificado en todos los grupos de invertebrados. En el caso particular de los insectos, la producción de hemocitos circulantes en la hemolinfa tiene orígenes diferentes en el embrión, las fases larvarias y las fases adultas. En el embrión de *Drosophila*, los hemocitos se producen en el mesodermo de la cabeza y circulan en la hemolinfa en fases larvarias. Durante el desarrollo larvario, un órgano especializado llamado glándula linfática produce hemocitos que no son liberados en la circulación sino hasta la pupación; en dicha fase la glándula linfática se destruye y los hemocitos son liberados, para persistir en la etapa adulta junto con un subconjunto de hemocitos embrionarios. Existen discrepancias en el estudio de la proliferación de este tipo de hemocitos; en insectos adultos, como el mosquito *Anopheles albimanus*, se documentó la síntesis de DNA sin división celular (endoreplicación) ante retos antigénicos. En estadios larvales de diversos insectos ante un reto antigénico o presencia de parásitos, se ha descrito la proliferación de los hemocitos. Cuando las larvas de *Drosophila* son parasitadas, se induce un aumento en el número de hemocitos en la glándula linfática, debido a un incremento de la proliferación de estas células. Lo anterior sugiere que la división celular y la diferenciación de los hemocitos de la glándula linfática son necesarias para responder ante la presencia de agentes reconocidos como no propios.

Los lóbulos de la glándula linfática tienen tres zonas diferenciadas: una posterior (el centro de señalización que actúa a manera de un organizador), una zona medular (que contiene hemocitos precursores) y una zona cortical (que contiene hemocitos diferenciados). También se observó que el desarrollo de la glándula linfática está regulado por hormonas como la ecdisona. Durante la ontogenia de los hemocitos en *Drosophila*, se identificaron varios marcadores moleculares compartidos con los vertebrados, entre otros Serpent, Odd, Heme y hml. La expresión temprana de Serpent se puede detectar en el mesodermo de la cabeza, mientras que en la glándula linfática hay una larga demora entre la expresión de Serpent y la aparición de hemocitos.

El procesamiento y presentación del antígeno es fundamental para la activación de la respuesta inmunológica en los mamíferos; se conoce poco de estos mecanismos en invertebrados y vertebrados no mamíferos. Sin embargo, se ha observado que algunos microorganismos que invaden la cutícula y alcanzan la hemolinfa de los insectos producen proteasas que fragmentan la colágena tipo IV, y los péptidos producidos son capaces, a su vez, de activar la respuesta antimicrobiana. Aunque con estas evidencias es difícil considerar que existe un procesamiento de antígeno en insectos, resulta claro que el daño causado al epitelio produce moléculas activadoras de la respuesta inmunológica.

Amplificación o activación de cascadas proteolíticas

Una característica de la respuesta inmunológica de muchos invertebrados es la activación de cascadas proteolíticas que la amplifican. Entre las principales cascadas están el sistema de la profenoloxidasa, la coagulación y la activación de la vía Toll.

booksmedicos.org

Fenoloxidasa

Uno de los mecanismos de defensa más importante en invertebrados es la melanización de los agentes patógenos y los tejidos dañados. Este proceso se lleva a cabo por una enzima que está en circulación o dentro de los hemocitos, denominada fenoloxidasa (FO). La FO se encuentra en su forma inactiva como profenoloxidasa (PFO). El sistema es activado por proteínas que se unen a diversos PAMP, por ejemplo, β 1-3GRP, PGRP de unión a LPS y otras proteínas. Los complejos de PRR y PAMP activan proteasas del grupo de las serin-proteasas, las cuales escinden la PFO a su forma activa FO. Esta enzima tiene como sustratos la tirosina y derivados (entre éstos la L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) y la dopamina). La FO transforma estas moléculas en quinonas e indolquinonas que, de manera no enzimática, se unen para formar la melanina. Los microorganismos que activan la cascada de la PFO con frecuencia quedan atrapados en la melanina. Aunque dicha molécula no es tóxica, durante la oxidación de estos sustratos se generan ROS, como el anión O_2°, el H_2O_2 y el radical °OH, que tienen potente actividad microbicida (Figura 33-3).

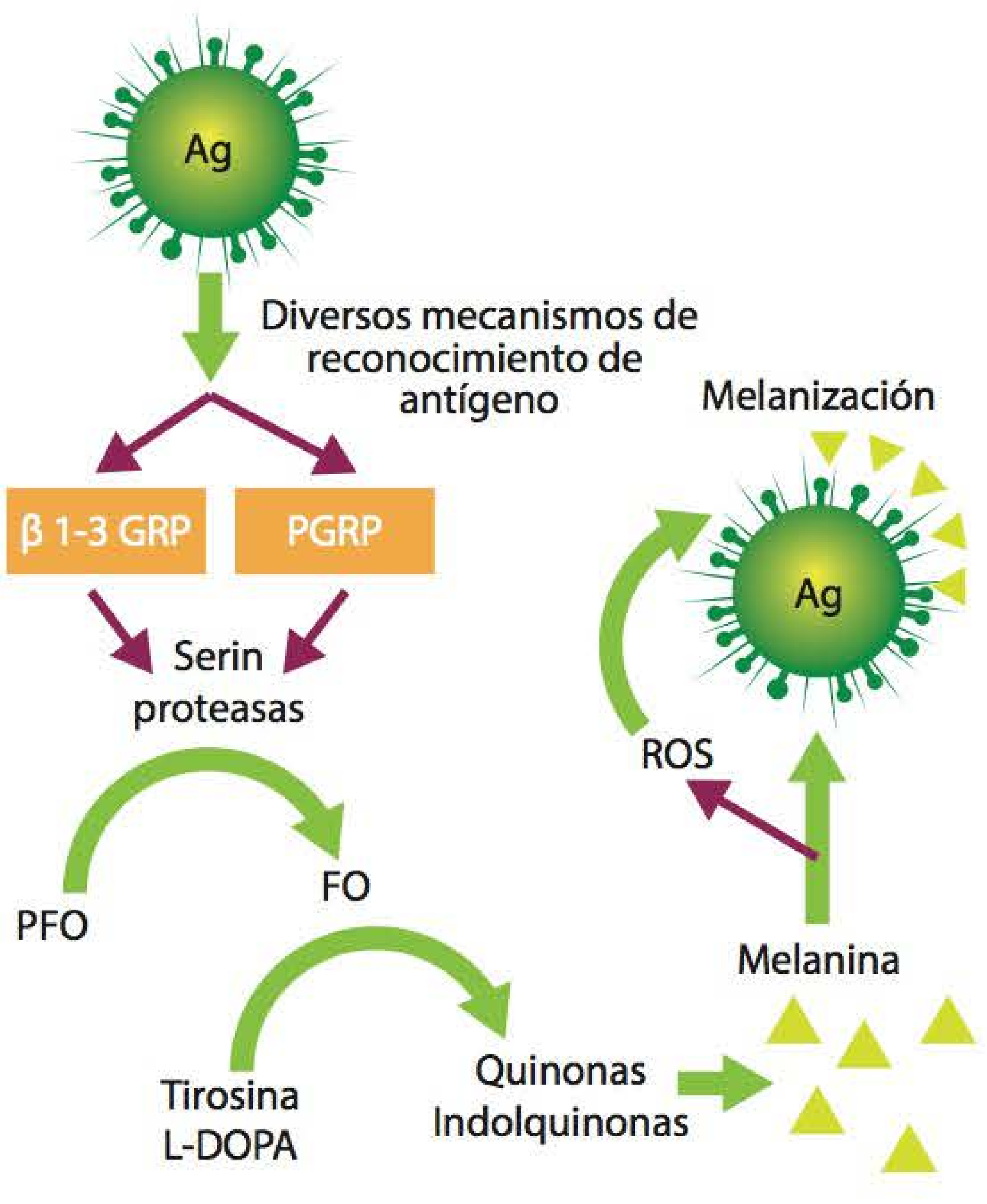


Figura 33-3. Cascada de activación de la fenoloxidasa
Esta cascada genera como mecanismos de defensa la melanización y la producción de ROS. Ag: antígeno, β-1-3 GRP: proteínas de reconocimiento a β-1-3 glucano, PGRP: proteína de unión a péptido glicano, PFO: profenoloxidasa, FO: fenoloxidasa, ROS: especies reactivas de oxígeno, L-DOPA: L-dihidroxifenilalanina.

Debido a que los compuestos tóxicos generados cuando se activa la melanización son inespecíficos, es necesario controlar y regular la activación de esta cascada proteolítica. La presencia de inhibidores de las serpinas impide que la cascada se active de manera innecesaria y la sobreproducción de derivados tóxicos.

Dada la importancia de la cascada de la PFO, se ha intentado determinar su presencia en diversos grupos de metazoarios. De manera relevante, se observó en artrópodos, anélidos y tunicados. También se determinó la presencia de varios genes de la PFO (nueve en *Drosophila* y *Aedes*) en el genoma de diversos artrópodos. Es probable que el sistema de la PFO tenga funciones más allá de la melanización, tales como la reparación de lesiones tisulares. También se observó que durante la activación del sistema de la PFO se activan los hemocitos y la producción de péptidos antimicrobianos. A pesar de la presencia de dicho tipo de moléculas en los vertebrados, parece que la cascada de la PFO no existe en éstos.

Activación de la vía Toll

Los ectodominios de Toll y de todos los TLR comprenden de 19 a 25 repeticiones en tándem de motivos LRR (del inglés *Leucine Rich Repeats,* o dominios ricos en repeticiones de leucina) constituidos de 20 a 29 aa. Todos los receptores de Toll son homólogos y similares en todos los animales. También comparten el dominio TIR, que es el segmento intracelular común entre los receptores de la IL-1, IL-18 e IL-33 de vertebrados, así como de otras moléculas en plantas. Los dominios TIR se asocian con Myd88 para iniciar cascadas de señalización que culminan en la activación de NF-κB/Rel.

La vía Toll se activa en *Drosophila* por una cascada de serin-proteasas que, a su vez, son activadas por el reconocimiento de diversos receptores que se encuentran en la hemolinfa. La activación de estas enzimas induce el corte proteolítico de Späetzle, el cual se une directamente al receptor transmembranal Toll y lo activa. El dominio intracitoplasmático de Toll interactúa con tres proteínas, MyD88, Tube y Pelle; esta última contiene un dominio serin-treonin cinasa. Tal proceso resulta en la activación de dos factores de transcripción citoplasmáticos de la familia Rel/NF-κB –Dorsal y Dif–, los cuales se disocian de la proteína fosforilada Cactus. Entonces, Dif y/o Dorsal se translocan al núcleo de las células involucradas en la respuesta inmunológica y allí activan diferentes genes, como los de la drosomicina.

En *A. gambiae* se encontraron los componentes principales de la vía Toll y se describieron 11 genes, aunque su función en la respuesta inmunológica

booksmedicos.org

aún no ha sido caracterizada. Durante el análisis del genoma de *A. gambiae* se identificaron los ortólogos de MyD88, Tube, Pelle y Cactus. El ortólogo de Dorsal es Rel 1 (llamado inicialmente Gambif 1), que es translocado al núcleo cuando existen infecciones por bacterias, pero no ocurre lo mismo en presencia del parásito de malaria.

Proteínas del complemento

La cascada del complemento con sus tres vías de activación y todas sus moléculas efectoras sólo están presentes en los vertebrados. Sin embargo, las proteínas C3 y el factor B se encuentran en equinodermos, tunicados y anfioxos. Varias proteasas activadoras de la vía de las lectinas se hallan en equinodermos. Una de las características de las proteínas C3, C4 y C5 es la presencia del enlace tioéster. Las proteínas con tal característica forman un grupo llamado TEP (del inglés *Thioester-Containing Protein*, o proteínas con enlace tioéster). Las TEP se aislaron de *Drosophila* y del mosquito *Anopheles*, lo mismo que de otros artrópodos. Aunque las moléculas de insectos tienen una función similar a C3, el análisis filogenético muestra que están más relacionadas con la α2-macroglobulina, que es una proteína de fase aguda. Las TEP en insectos funcionan a modo de opsoninas, se unen a los parásitos y promueven su fagocitosis o encapsulación. La evolución de los miembros de las familias de TEP en *Drosophila* y mosquitos siguieron caminos evolutivos independientes, quizá como resultado de la adaptación a ambientes ecológicos distintos. El genoma de *Drosophila* codifica seis TEP, tres de los cuales se sobreexpresan después de un reto inmunológico, en tanto que hay 15 genes en *Anopheles*, en consonancia con la mayor expansión de muchas familias de genes asociadas a la respuesta inmunológica del mosquito. Las TEP de mosquitos están involucradas en la eliminación de parásitos, por ejemplo el de la malaria, y su actividad está regulada por moléculas que contienen LRR para evitar la destrucción de los tejidos propios; por lo tanto, los sistemas de activación en cascada y sus inhibidores han surgido de modo independiente en protostomados y deuterostomados.

Otras *vías de* señalización

Además de la vía Toll, existen otras importantes vías de activación de la respuesta inmunológica en invertebrados, entre éstas se encuentran la vía IMD y JAK/STAT. En la vía de IMD está involucrada la proteína Relish de la familia Rel/NF-κB. La activación de la vía comienza con el reclutamiento de IMD, una proteína con un dominio DD (del inglés *Death Domain*, o dominio de muerte), relacionado con apoptosis y señalización intracelular. Luego de la activación, Relish se divide con rapidez en dos fragmentos, el dominio C-terminal con repeticiones de anquirina que se mantiene en el citoplasma, y el N-terminal de Rel que se transloca al núcleo; la proteasa que divide a Rel aún no ha sido identificada. A pesar de que inicialmente se había propuesto un mecanismo de autoproteólisis, hoy día se cree que la separación de Relish se realiza por medio de DREDD (del inglés *Death Related Ced-3/NEDD2-Like Protein*, o caspasa tipo ced-3/Nedd2 relacionada con muerte celular). El complejo de señalización involucra a IKKβ e IKKγ, que fosforila a Relish para su separación proteolítica. Todos los componentes de la vía de IMD descritos para *Drosophila* están conservados en *Anopheles*, y algunos datos muestran que Rel2, el ortólogo de Relish en *Anopheles*, está involucrado en la defensa antibacterial en el mosquito.

Por otra parte, se sabe poco acerca del papel de la vía JAK/STAT en la defensa antimicrobiana en insectos. La vía JAK/STAT en *Drosophila* tiene un componente STAT y está involucrada en muchos procesos de desarrollo. En *A. gambiae* se han identificado STAT1 y STAT2 que, al igual que STAT92E de *D. melanogaster*, se encuentran en las primeras etapas del desarrollo y durante las infecciones por parásitos. En mosquitos sin algún tipo de reto inmunológico, la proteína STAT se encuentra en el citoplasma y en el núcleo celular; sin embargo, cuando los mosquitos son retados con bacterias, esta proteína se encuentra sólo en el núcleo. Por otro lado, JAK depende de la activación de STAT para establecer una respuesta cuando existe un daño en el organismo.

Activación de mecanismos efectores

Una vez que los microorganismos son reconocidos como extraños y se activan las cascadas proteolíticas, los invertebrados producen distintas moléculas efectoras. Entre éstas se encuentran los péptidos antimicrobianos. El trabajo del doctor Hans Boman y su grupo permitió identificar y caracterizar los primeros péptidos antimicrobianos en la hemolinfa de la pupa del gusano de seda *Hyalophora cecropia*. Cada grupo de invertebrados presenta diferentes péptidos; algunos de los más relevantes son las defensinas, cecropinas, atacinas y peneidinas. Los péptidos antimicrobianos se producen principalmente en el tejido graso de los insectos, en el hepatopáncreas de los crustáceos y por los hemocitos. Asimismo, se observó que diversos epitelios (p. ej., el epitelio intestinal

booksmedicos.org

y la membrana pleural de los insectos) expresan los mensajeros de los péptidos antimicrobianos. Aunque la labor principal de los péptidos antimicrobianos es distorsionar la función de las membranas de los microorganismos (y, por lo tanto, provocar su muerte), hace poco se determinaron funciones alternativas como quimiocinesis y quimiotáxis. Por otro lado, los hemocitos y diversos epitelios producen ROS que son tóxicos para los microorganismos y también funcionan a manera de moléculas de señalización al activar la producción de péptidos antimicrobianos. Éstos se han conservado en los vertebrados y cumplen funciones similares a las descritas con anterioridad.

Otro mecanismo efector importante es la citotoxicidad. Se han observado diferentes células citotóxicas en invertebrados que tienen en común una reactividad espontánea; es decir, no requieren ningún contacto previo con un antígeno o microorganismo. Algunas esponjas marinas y corales evitan la fusión entre sí mediante células citotóxicas o inducen la apoptosis a nivel de los tegumentos. Algunos ejemplos similares se pueden encontrar en anélidos y moluscos. El papel de las moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF) y los receptores de lectinas (que se sabe están involucrados como receptores de células NK en los vertebrados) no ha sido estudiado en este tipo de invertebrados, aunque se han identificado algunos candidatos homólogos. Es importante resaltar que algunos estudios bioinformáticos recientes sugieren que el mecanismo citotóxico en estos organismos es independiente de la presencia de perforinas.

Generación de diversidad (mecanismos alternativos)

La memoria inmunológica específica que conocemos en los mamíferos utiliza mecanismos de recombinación genética que generan diversidad somática de receptores. Varios mecanismos de diversificación somática que ocurrieron durante la evolución han sido descritos. El ejemplo clásico en gnatostomados está representado por el reordenamiento somático de los genes por las recombinasas RAG, como sucede en los anticuerpos o receptores de los linfocitos T y B. De manera notable se ha observado un reordenamiento independiente de RAG de residuos LRR en lampreas. Tales LRR se encuentran en la superficie de células parecidas a los linfocitos y son secretados a la circulación luego de un estímulo antigénico. Sin embargo, en estas especies la diversificación somática no necesariamente se asocia con el reordenamiento de genes, y se han descrito mecanismos de generación de diversidad alternos en los invertebrados. Un mecanismo candidato para potenciar la respuesta inmunológica de los invertebrados es la alta tasa de diversificación a nivel genómico de FREP (del inglés *Fibrinogen-Related Proteins*, o proteínas relacionadas con fibrinógeno) en moluscos, o el receptor *scavenger* de proteínas ricas en cisteína de los equinodermos. El *splicing* alternativo de los genes Dscam (del inglés *Down syndrome cell adhesion molecule*), que contiene dominios de IgSF presentes en *Drosophila melanogaster* y *Anopheles gambiae*, puede producir miles de formas alternativas de esta proteína. Por medio de la maduración alternativa, Dscam es capaz de producir más de 152 mil isoformas. El número correspondiente para el mosquito *A. gambiae* es de casi 31 mil isoformas. Por otro lado, estas proteínas participan en el reconocimiento y la protección contra bacterias y parásitos. La cantidad de isoformas es menor que la diversidad de anticuerpos y receptores de linfocitos B y T que se encuentran en los vertebrados. Estos datos sugieren la presencia de mecanismos alternativos en la generación de diversidad en receptores para antígenos en los invertebrados, lo que permite la inducción de respuestas anticipatorias.

Las observaciones anteriores rompen el paradigma de que los invertebrados no pueden generar diversidad en los receptores de reconocimiento, y permiten analizar el probable origen de respuestas inmunológicas anticipatorias alternas en dichos organismos.

Memoria inmunológica en los invertebrados

La memoria inmunológica se considera una característica propia de los vertebrados, en particular de los mamíferos. Sin embargo, evidencias recabadas hace varios años indican que los invertebrados podrían tener la capacidad de desarrollar memoria inmunológica. El doctor Hildemann logró realizar estudios de memoria inmunológica en esponjas y corales al demostrar la capacidad de reconocimiento de estos grupos de invertebrados, aunque la memoria inmunológica no fue bien caracterizada. Por su parte, el doctor Edwin Cooper realizó los primeros estudios de memoria inmunológica en anélidos y demostró la capacidad de recordar eventos inmunológicos previos, así como una respuesta más intensa al segundo contacto con el mismo antígeno.

En años recientes, los conceptos de presencia de memoria inmunológica en los invertebrados se fortalecieron por un número creciente de estudios y determinaciones experimentales que demuestran

booksmedicos.org

que los organismos previamente inoculados (infectados con un patógeno o trasplantados con tejidos no propios) resisten un segundo encuentro con el mismo estímulo antigénico. A este fenómeno se le conoce como *priming*, para diferenciarlo de la memoria inmunológica de los mamíferos en la que participan linfocitos T y B. El grupo de David Schneider describió que la inoculación de una dosis subletal de *S. pneumoniae* en *Drosophila* protege contra un segundo desafío letal de *S. pneumoniae*. La sobrevida se correlaciona con una menor carga bacteriana, lo que prueba que la respuesta inmunológica participa en la eliminación bacteriana de forma eficiente.

Este efecto protector puede ser observado desde el día 1. Persiste durante 14 días (*postpriming*) y es altamente específico. Existen reportes de la evaluación de microorganismos por su capacidad para provocar una respuesta de *priming* con bacterias grampositivas, como *Listeria monocytogenes* y *Streptococcus pneumoniae;* con bacterias gramnegativas, como *Salmonella typhimurium;* con hongos entomopatógenos, como *Beauveria bassiana*, y con micobacterias, como *Mycobacterium marinum*. Tan sólo una dosis de *priming* de *S. pneumoniae* es capaz de proteger contra una dosis letal de *S. pneumoniae*, y una sola dosis de *priming* de *B. bassiana* confiere protección contra infecciones de *B. bassiana*. No se observó alguna protección cruzada entre estos dos microorganismos.

Se obtuvieron resultados similares en el mosquito *Anopheles albimanus*, pues los mosquitos adultos quedan protegidos contra la exposición homóloga con *Plasmodium berghei*. La protección es de larga duración (21 días, en tanto que la vida de un mosquito es de seis a ocho semanas), tiene cierto grado de especificidad y la expresión de péptidos antimicrobianos (atacina, cecropina y gambicina, entre otros) mostró un patrón bifásico en lugar de una respuesta sostenida. Ésta es la primera demostración de que el *priming* inmunológico representa las características de la memoria inmunológica adaptativa de los vertebrados (Figura 33-4).

Posibles mecanismos involucrados en la memoria inmunológica de los insectos

Se desconoce cuál o cuáles son los mecanismos que subyacen en la memoria inmunológica de los invertebrados y en especial de los mosquitos; sin embargo, es posible anticipar varias características. En primer

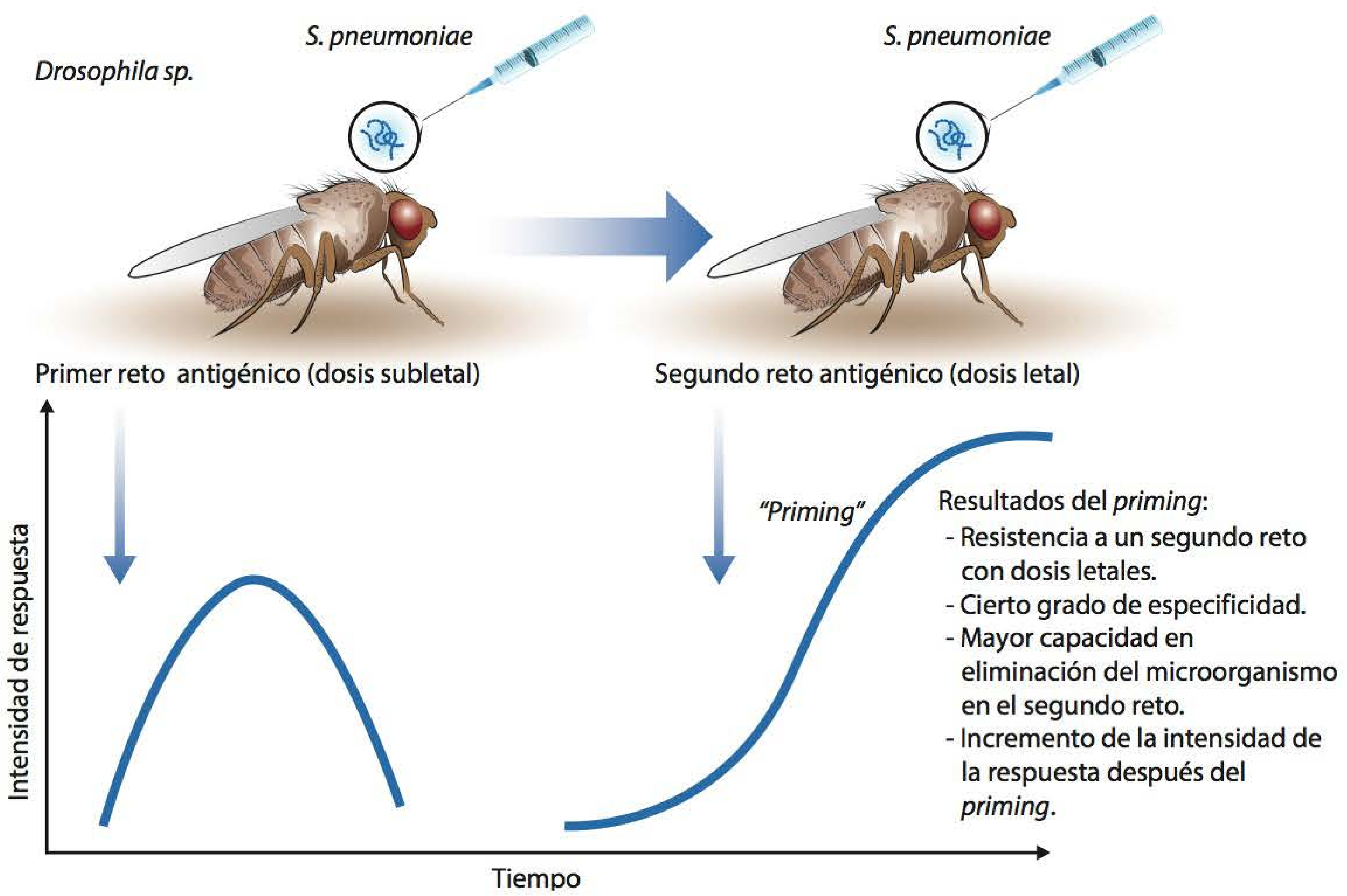


Figura 33-4. *Priming* inmunológico en organismos invertebrados
Este fenómeno consiste en una mayor activación de la respuesta inmunológica en un segundo contacto con el antígeno, lo que genera una especie de memoria inmunológica no convencional en el organismo.

booksmedicos.org

término, las moléculas implicadas en el reconocimiento y la protección que confieren deben ser inducidas por un reto inmunológico. La inducción puede ocurrir a nivel transcripcional, traduccional o postraduccional. En segundo término, para dar cuenta de la especificidad observada, se espera que algunas de las moléculas sean susceptibles a mostrar diversidad. Y, por último, se requiere algún tipo de proceso de selección para tener en cuenta la especificidad en la respuesta inmunológica.

En los mamíferos, los linfocitos son seleccionados clonalmente, y proliferan después del reconocimiento de su antígeno específico. Los insectos responden a una variedad de microorganismos y antígenos, pero no se ha documentado proliferación celular ni se tiene información acerca de los mecanismos moleculares involucrados en la síntesis de las moléculas de defensa que participan en estas respuestas. La proliferación celular también representa un reto energético y de recursos en los insectos. Es probable que las células de distintos tejidos y los hemocitos entren en un proceso llamado endorreduplicación, en el que se pueden hacer múltiples copias del genoma o de amplicones sin que la célula entre en mitosis o proliferación. En cultivos primarios de varios tejidos de *A. albimanus*, se observó la síntesis intensiva de DNA en respuesta a la inoculación con la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Por otro lado, durante el *priming* en *A. albimanus* se observó la sobreexpresión del gen *hnt*, que se ha involucrado en el cambio del ciclo celular de mitosis a endociclo en *Drosophila*. La síntesis de DNA y la formación de cromosomas politénicos podrían ser los mecanismos que aumentan la actividad de los genes para sintetizar grandes cantidades de proteínas de defensa.

La producción de moléculas inmunológicas de reconocimiento, o efectoras, no ha sido cuantificada en los mosquitos. No obstante, luego de un desafío inmunológico en *D. melanogaster* se producen numerosos péptidos antibacterianos (hasta 300 μM); tales resultados sugieren que la producción de moléculas inmunológicas en los mosquitos puede generarse por la amplificación de genes, y que conduce a un aumento en el número de plantillas disponibles para la transcripción.

Los datos aquí presentados evidencian el limitado conocimiento que se posee sobre la respuesta inmunológica adaptativa en insectos. Es fundamental entender los mecanismos que la inducen y regulan, ya que su entendimiento marcará una nueva etapa en la comprensión de la respuesta inmunológica en invertebrados.

Sistema inmunológico de los vertebrados

Los vertebrados son un subfilo diverso de los cordados que comprende los animales con espina dorsal o columna vertebral, e incluye casi 62 mil especies. Tienen simetría bilateral y están provistos de un cráneo que protege el cerebro, y de esqueleto cartilaginoso u óseo.

Los vertebrados se originaron hace unos 540 millones de años durante el segundo periodo geológico de la era Paleozoica. En el transcurso de las eras geológicas fueron apareciendo los peces (los vertebrados más antiguos), seguidos de los anfibios, reptiles, aves y mamíferos. Aunque los vertebrados proceden inicialmente del medio dulce acuícola, consiguieron evolucionar en el mar y luego introducirse al medio terrestre. Así, han logrado adaptarse a diferentes ambientes, incluidos los más inhóspitos, en gran medida debido a la evolución de su sistema inmunológico. A diferencia de los invertebrados, presentan un sistema adaptativo (con recombinación somática y presencia de enzimas RAG), con alta especificidad y memoria inmunológica que se conserva en los linfocitos T y B. También tienen la capacidad de generar diversos anticuerpos, capacidad que ha ido aumentando a lo largo de la evolución (Figuras 33-5 y 33-6).

Sistema inmunológico de los peces

Los peces aparecieron en el planeta hace más de 500 millones de años. La clase más antigua está representada por los agnatos, también llamados ciclóstomos y entre los cuales se encuentran las lampreas. Los agnatos carecen de mandíbula. Luego se originaron los peces cartilaginosos, como los condrictios, representados por las rayas y los tiburones (elasmobranquios). En la actualidad los peces más complejos son los peces óseos u osteíctios, que cuentan con más de 27 mil especies; de éstas 20 mil son peces teleósteos, que constituyen más de la mitad de los vertebrados del planeta. Estos organismos han desarrollado estrategias adaptativas que les han permitido colonizar toda clase de ambientes acuáticos, ya sea marinos o de agua dulce y salobre. Entre los mecanismos de adaptación de los peces a diferentes ecosistemas, sin duda se encuentran aquellos asociados con la respuesta inmunológica.

A diferencia de los peces óseos y cartilaginosos, los peces agnatos, como las lampreas, poseen células

booksmedicos.org

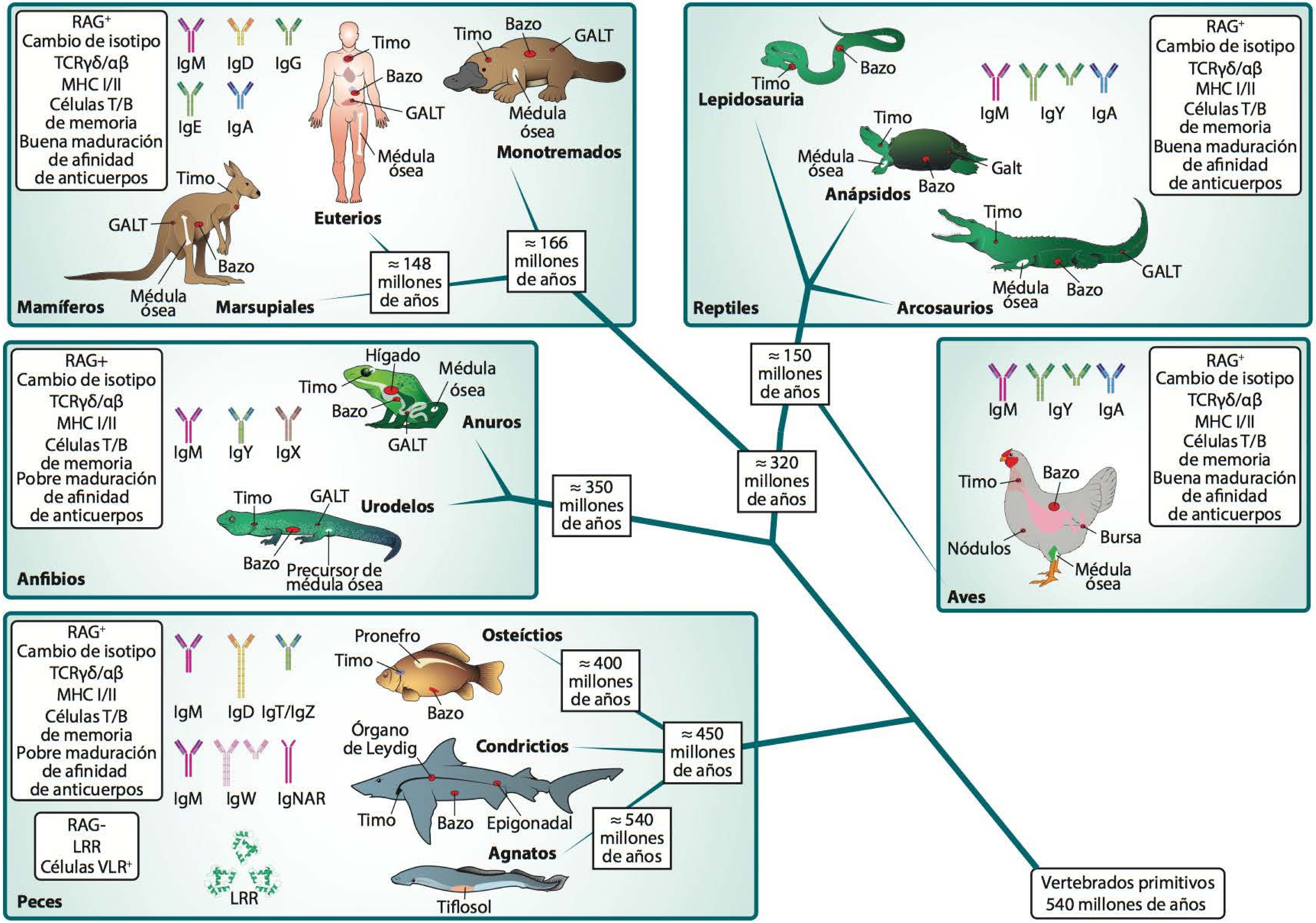


Figura 33-5. Evolución de los mecanismos de la respuesta inmunológica en los organismos vertebrados
En el esquema se muestran algunas especies animales representativas de cada clase de vertebrados y los principales componentes de la respuesta inmunológica que aparecieron a lo largo de la evolución.

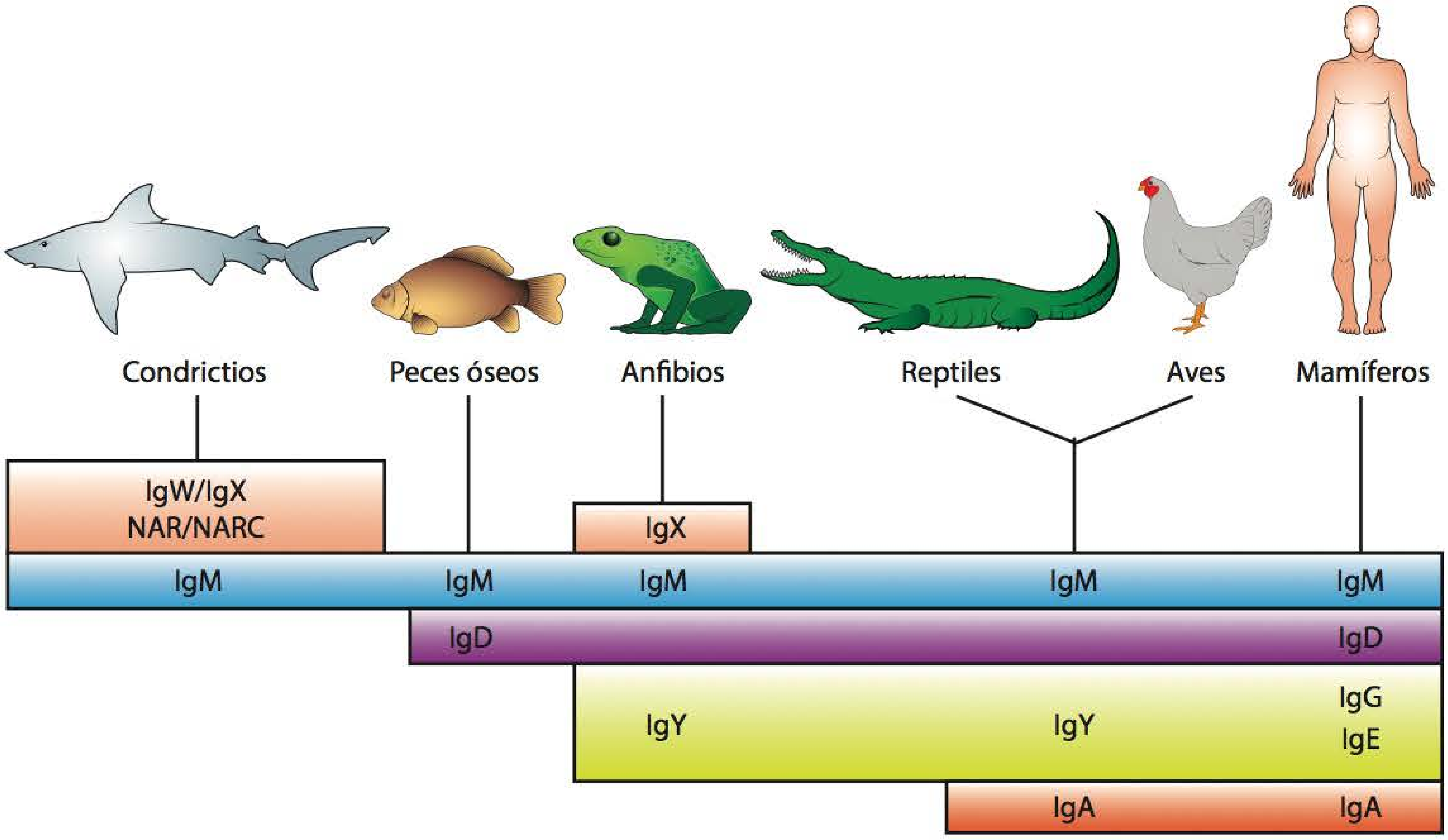


Figura 33-6. **Diversidad de anticuerpos en organismos vertebrados a lo largo de la evolución**
En el esquema se muestran los isotipos de anticuerpos que se han conservado entre los distintos organismos vertebrados, así como la clase a partir de la cual han aparecido.

que tienen en su superficie VLR (del inglés *Variable Lymphocyte Receptors*, o receptores variables de linfocitos), que son proteínas compuestas por LRR. Tales receptores no están relacionados con la superfamilia de las inmunoglobulinas; además, su recombinación no está mediada por enzimas RAG. De los linfocitos de lampreas se han descrito dos tipos de VLR, los cuales se sobreexpresan de manera diferencial de acuerdo con el estímulo antigénico. Así, cuando se inmuniza a las lampreas con eritrocitos heterólogos, se induce una respuesta inmunológica humoral mediada por aglutininas, y se eleva el número de linfocitos VLRB$^+$. Por otra parte, al exponer los linfocitos de lampreas a mitógenos clásicos de linfocitos T, se incrementa el número de linfocitos VLRA$^+$. Lo anterior sugiere la presencia de células equivalentes a linfocitos B y T, respectivamente, en peces agnatos. Además, algunos genes que están relacionados con el desarrollo de linfocitos en mamíferos (como SPI-B, IKAROS, EBF, GATA, PAX-2/5/8) también se detectaron en lampreas.

En relación con los órganos linfoides, los peces carecen de médula ósea y ganglios linfáticos. La principal actividad hematopoyética en los peces agnatos se encontró en las regiones intestinales (tiflosol), mientras que en los peces cartilaginosos los principales órganos linfoides son la región epigonadal, el órgano de Leydig, el timo y el bazo. En cuanto a los peces teleósteos, las funciones hematopoyéticas se llevan a cabo en los pronefros o riñón primitivo, el timo y el bazo; este último es el principal órgano linfoide secundario, presenta un número importante de linfocitos B IgM$^+$ y participa en la inducción de la respuesta inmunológica.

Los mecanismos de la inmunidad innata, además de ser la primera línea de defensa contra agentes infecciosos, tienen una función reguladora e inductora de los mecanismos adaptativos. Los principales componentes humorales de la inmunidad innata caracterizados en peces son péptidos antimicrobianos, lisozima, lectinas, proteínas de fase aguda y moléculas del sistema del complemento. Las células del sistema inmunológico innato son activadas por PRR; los más importantes de éstos son los TLR. En los peces óseos se han identificado del TLR-18 al TLR-23. El TLR-25 y TLR-26 parecen ser exclusivos de los peces, mientras que otros TLR descritos tanto en peces como en mamíferos son TLR-1, -2, -3, -4, -5, -7, -8 y -9.

Las células de inmunidad innata mejor caracterizadas en peces son los macrófagos, neutrófilos y eosinófilos. Se ha descrito que el proceso fagocítico en macrófagos de peces es más efectivo comparado con el que se lleva a cabo en modelos murinos. Además, los neutrófilos son las primeras células en migrar al sitio de la infección; estas células tienen alta capacidad bactericida por medio de la liberación de enzimas

booksmedicos.org

proteolíticas, péptidos antimicrobianos y ROS. Hace poco se demostró que los neutrófilos de los peces, al igual que los de los mamíferos, liberan NET (del inglés *Neutrophil Extracellular Traps*, o trampas extracelulares de neutrófilos), las cuales son complejas estructuras constituidas por DNA, histonas y gránulos, que atrapan y matan bacterias extracelulares, hongos y parásitos e inactivan virus.

Inmunidad adaptativa y el *big-bang inmunológico*

El *big-bang inmunológico* se refiere a que los primeros mecanismos de inmunidad adaptativa se presentaron en los peces. Tales mecanismos se fueron perfeccionando hasta los que actualmente se describen en los mamíferos, y dependen de receptores antígeno específicos (como el BCR y TCR, sintetizados por los linfocitos B y T, respectivamente) a partir del rearreglo de genes V, D y J. Los organismos invertebrados y los peces agnatos no pueden efectuar la recombinación somática, ya que estos genes y las enzimas recombinantes RAG1 y RAG2 aparecieron en los peces cartilaginosos y óseos, que forman parte de los vertebrados, hace unos 450 millones de años.

La información anterior sugiere que el estudio del sistema inmunológico de los peces tiene gran relevancia para obtener información sobre la evolución del sistema inmunológico de los mamíferos (Figura 37-7).

Los mecanismos de inmunidad adaptativa juegan un papel importante en la protección contra infecciones recurrentes, a través de la generación de memoria inmunológica mediada por la participación de linfocitos T, B y anticuerpos. En los peces, se reportaron linfocitos T CD4-like y CD8-like con actividad similar a los linfocitos T cooperadores y citotóxicos de los mamíferos. Asimismo, se han caracterizado algunas subpoblaciones de linfocitos T similares a las descritas en mamíferos (Th1, Th2, Th17).

Los linfocitos B de peces cartilaginosos y óseos (lo mismo que de los mamíferos) se diferencian por la expresión de BCR en la membrana y por su capacidad de producir anticuerpos. En los peces cartilaginosos, como los tiburones, los linfocitos B expresan IgM en la membrana y también presentan IgW, lo que generó la teoría de que este último isotipo de anticuerpo podría ser una forma evolutiva previa de IgD. En los peces teleósteos está bien establecido que el isotipo más abundante es la IgM, la cual tiene una estructura tetramérica y suele estar presente en altas concentraciones en el plasma; por otra parte, al igual que en los mamíferos, la IgD se expresa sobre la superficie de los linfocitos B. Otros isotipos identificados en peces son IgT e IgZ (caracterizados en trucha y pez cebra, respectivamente), que se encuentran en especial en las mucosas, como intestino y branquias.

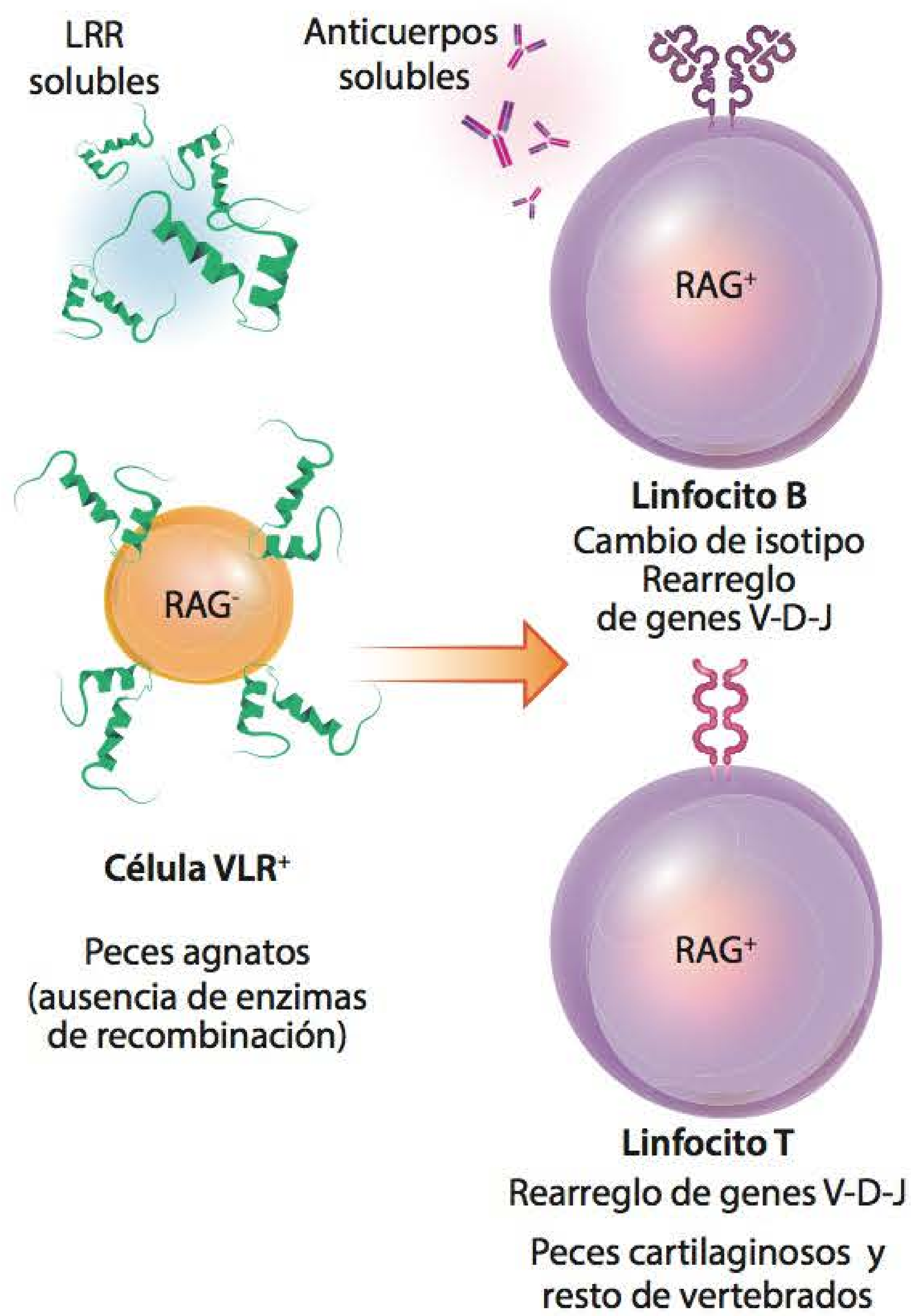


Figura 33-7. **Receptores antigénicos característicos en células inmunológicas de peces agnatos y organismos vertebrados**
Los LRR se desarrollaron en peces agnatos, carentes de enzimas de recombinación (RAG1/2). A partir de la existencia de peces cartilaginosos y óseos se desarrollaron los anticuerpos en todas las clases de vertebrados.

La regulación e interconexión de los mecanismos inmunológicos innatos y adaptativos, lo mismo que en los mamíferos, es mediada por citocinas. De estas moléculas, las mejor caracterizadas en peces son la IL-1β, IL-6 y TNF- α; sin embargo, se han reportado algunas otras, como la IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-12 y TGF-β.

Sistema inmunológico de los anfibios

Los anfibios son los primeros tetrápodos vertebrados descendientes de peces pulmonados. Emergieron a la superficie de la Tierra hace unos 350 millones de años. Los anfibios están representados por los urodelos (por ejemplo, la salamandra) y los anuros (sapos y ranas).

booksmedicos.org

Los datos acerca del sistema inmunológico de los anfibios se limitan a estudios realizados en pocas especies. Los modelos más estudiados son *Xenopus leavis*, *Rana pipiens* y *Ambistoma mexicanum*. De manera general, se sabe que el sistema inmunológico de los anfibios presenta muchas similitudes con el de los mamíferos; no obstante, el cambio estructural y funcional en los órganos linfoides de los anfibios depende del estado de desarrollo (metamorfosis), ya sea en la fase larvaria (renacuajo) o la fase pulmonar (adulto). En la fase larvaria, los órganos linfoides principales son pronefros, mesonefros, timo y bazo, mientras que en la fase adulta son timo, bazo, hígado y riñones.

Los urodelos por lo general carecen de médula ósea; sin embargo, algunas salamandras pueden tener pequeñas cantidades de tejido linfoide en sus huesos largos. En lo que respecta al timo y bazo, las regiones clásicas caracterizadas en mamíferos (corteza, médula, pulpa roja y blanca) no están bien diferenciadas. En contraste, en los anuros la médula ósea es completamente funcional, y la pulpa blanca y la pulpa roja en el bazo están bien diferenciadas; en cuanto al timo, la corteza y médula también están bien diferenciadas. El timo (además de que involuciona con la edad) involuciona durante la metamorfosis, aunque luego se regenera.

En los anfibios, entre los mecanismos de inmunidad innata humoral destacan los péptidos antimicrobianos, presentes en particular en la piel y el tracto digestivo. Estos péptidos son pequeños (20-46 aa), básicos y anfipáticos, y tienen propiedades microbicidas, en especial contra bacterias, levaduras y hongos.

En cuanto a las células de respuesta inmunológica innata, destacan aquellas con propiedades fagocíticas, como macrófagos y neutrófilos. También se describió una importante función citotóxica en células NK contra células infectadas por virus y células tumorales. Sin embargo, a diferencia de los mamíferos, se presenta una actividad tipo-NK en células de bazo de *Xenopus leavis* contra células alogénicas. Tal actividad citotóxica no se presenta en anfibios en fase larvaria (renacuajos); este mecanismo de tolerancia puede estar relacionado con la metamorfosis y, en un futuro, tener una aplicación en la inmunología de trasplantes en mamíferos. Por otra parte, en *Xenopus* se caracterizaron cerca de 20 alelos para el MHC I y 30 del MHC II. Además, se describió que (a diferencia de las moléculas MHC II) las moléculas MHC I no se expresan antes de la fase larvaria y durante la metamorfosis.

La respuesta inmunológica adaptativa humoral en los anfibios está mediada, como en el resto de los vertebrados, por inmunoglobulinas. Todos los anfibios producen una IgM hexamérica. En el caso de la rana y el ajolote, se reportaron también dos isotipos con bajo peso molecular: IgY (66 kDa) e IgX (64 kDa). Este último es característico de los anfibios, ya que no se expresa en ninguna otra clase de vertebrados. Los datos experimentales indican que IgY se produce en respuestas timodependientes, mientras que la producción de IgM e IgX es timoindependiente; se ha propuesto que IgX posee un componente secretor, por lo que es abundante en mucosas (en particular en el intestino) y es posible que presente un papel similar al de la IgA de mamíferos.

Respecto a las citocinas, en los anfibios se identificaron moléculas como la IL-1, IL-2 e IFN. En linfocitos de *Xenopus* se describió el IL-2R, que puede ser estimulado por IL-2 humana, lo que sugiere un alto grado de conservación de este tipo de moléculas.

SISTEMA INMUNOLÓGICO DE LOS REPTILES

Los reptiles se originaron hace cerca de 320 millones de años. Estos organismos son importantes desde el punto de vista evolutivo debido a que son los primeros vertebrados que se adaptaron a la vida fuera del agua; tal proceso implicó un cambio acelerado en el genoma de los vertebrados. Al igual que los mamíferos y las aves, los reptiles son amniotas y se caracterizan porque el embrión desarrolla tres envolturas (corión, alantoides y amnios) que crean un medio acuoso y permiten al embrión respirar y alimentarse. Los amniotas se diferenciaron en dos líneas evolutivas que culminan, por un lado, en los mamíferos y, por otro, en los reptiles y las aves.

En la actualidad existen tres subclases de reptiles:

a) Anápsidos, como las tortugas.
b) Lepidosaurios, que incluye las serpientes.
c) Arcosaurios, como los cocodrilos.

La mayoría de los reptiles viven en la superficie terrestre, tienen respiración pulmonar y son poiquilotermos; es decir, su temperatura varía según el ambiente. A causa de esta última condición, cambian su comportamiento (incluida su respuesta inmunológica) bajo alteraciones ambientales bruscas.

Los tejidos linfoides de los reptiles incluyen el timo, el bazo, el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) y la médula ósea; las funciones de dichos tejidos son muy similares a las de mamíferos. Debido a su naturaleza poiquiloterma, los tejidos linfoides varían con las estaciones del año y con las condiciones ambientales; se ha observado que el timo y la pulpa blanca del bazo están bien definidos en otoño,

booksmedicos.org

involucionan en invierno y recuperan de nuevo su estructura al final de la primavera.

Los mecanismos implicados en la respuesta inmunológica innata en los reptiles están compuestos de gran variedad de moléculas y células, entre las que destacan enzimas (por ejemplo, la lisozima), péptidos antimicrobianos, proteínas del complemento y leucocitos (como los macrófagos, monocitos, neutrófilos, basófilos y eosinófilos). Todos estos componentes tienen funciones similares a las descritas en los mamíferos. En cuanto a los mecanismos de reconocimiento antigénico en la respuesta inmunológica innata, se describieron los genes que codifican para TLR; entre éstos los mejor caracterizados son TLR-2 y TLR-4.

En lo que respecta a la inmunidad adaptativa, se describió la presencia de linfocitos T CD8-like y CD4-like. Al igual que en peces y anfibios, los linfocitos B parecen tener capacidad fagocítica, además de las funciones clásicas. En los reptiles existen anticuerpos IgM e IgY; los anticuerpos IgM se producen durante la respuesta inmunológica primaria, mientras que los IgY se observan en la respuesta secundaria, y sus propiedades les permiten atravesar el saco vitelino. Hace poco se reportó un anticuerpo similar a IgA en *Anolins carolinensis*. Por otra parte, también se reportaron dos genes de IgD (IgD1 e IgD2); este isotipo se detectó en estómago, intestino, hígado, riñón, bazo, y como receptor sobre la superficie de linfocitos B.

En cuanto a las citocinas, se caracterizaron moléculas como la IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α e IFN-γ que, al parecer, tienen funciones reguladoras similares a las descritas de manera profusa en mamíferos.

La respuesta inmunológica en los reptiles ha recibido poca atención; no obstante, en la actualidad se demostró que el estudio de los mecanismos inmunológicos de estos organismos provee información valiosa en el área de la ecoinmunología, y es un tema de investigación de interés creciente debido a factores como el cambio climático que sufre el planeta.

Sistema inmunológico de las aves

Las aves se originaron a partir de los dinosaurios hace unos 150 a 200 millones de años. Son organismos amniotas, sólo que, a diferencia de los reptiles, son de sangre caliente. En la actualidad existen más de 10 mil especies y la mayoría de los estudios de su sistema inmunológico se han desarrollado en gallinas y pollos por su eminente importancia económica.

Los principales órganos linfoides de las aves son timo, bazo, médula ósea y *bursa de Fabricius*. Esta última es exclusiva de las aves; su descubrimiento, en 1956, permitió proponer la existencia de los dos principales tipos de linfocitos en vertebrados: linfocitos T, provenientes del timo, y linfocitos B, provenientes de la *bursa*. El resto de los órganos linfoides tienen características funcionales y estructurales semejantes a las descritas en los mamíferos; por otra parte, mientras que en peces, reptiles y anfibios los centros germinales están ausentes, en las aves sí aparecen estas regiones y, adicionalmente, se detectaron los precursores de los ganglios linfáticos.

Respecto a los leucocitos que se encuentran en las aves, se describieron células heterocromófilas denominadas pseudoeosinófilos, las cuales se tiñen con eosina y tienen funciones relacionadas con las de los neutrófilos en los mamíferos. Son el tipo de leucocito más abundante en la sangre de las aves (26%) y su función principal es la fagocitosis, además de que participan de manera activa en procesos inflamatorios. Por otra parte, los eosinófilos y basófilos constituyen de 2 a 3% de los leucocitos en la sangre periférica y están relacionados con fenómenos de hipersensibilidad. Otro tipo de células importantes en las aves son los monocitos/macrófagos, que fagocitan y realizan la presentación antigénica en el contexto molecular del MHC I y MHC II. En este mismo sentido, se ha descrito de modo profuso la presencia y función de linfocitos T y B. En gallinas se detectaron linfocitos T con TCR γ/β y α/δ; además, es evidente que en estas aves se dan respuestas tipo Th1 y Th2, similares a las caracterizadas en los mamíferos.

En cuanto a la respuesta inmunológica mediada por anticuerpos, se observó que las aves tienen respuestas tanto a antígenos timodependientes como timoindependientes; la producción de anticuerpos tiende a ser más rápida en comparación con la de los mamíferos, aunque de menor duración. La respuesta inmunológica humoral primaria es mediada por IgM, mientras que la secundaria es mediada por IgY. Por otra parte, en la bilis de las aves se detectó una inmunoglobulina secretora, homologa a la IgA de los mamíferos.

El principal anticuerpo en el suero de las aves es la IgY, que tiene algunas similitudes con la IgG y la IgE de los mamíferos. Por ello, se ha propuesto que IgY puede ser el origen evolutivo de estos dos importantes isotipos de anticuerpos, muy bien caracterizados en mamíferos. Adicionalmente, los anticuerpos pueden transferirse al producto por medio de la albúmina cuando el huevo desciende por el oviducto, y el principal isotipo relacionado con la protección materna es la IgY.

booksmedicos.org

Aspectos particulares del sistema inmunológico de los mamíferos

Los mamíferos aparecieron en el planeta hace unos 200 millones de años. Esta clase de organismos se ha adaptado a ecosistemas acuáticos y terrestres mediante sistemas integrales sofisticados, como el control de la temperatura del cuerpo, la elevada tasa metabólica y la protección parental. La última característica es relevante para el adecuado funcionamiento del sistema inmunológico, ya que la alimentación con leche materna permite a los mamíferos recién nacidos obtener una inmunidad pasiva natural durante las primeras semanas posteriores al nacimiento.

En la actualidad existen tres subclases principales de mamíferos:

a) Monotremados. Son las cinco especies de mamíferos más primitivas. Conservan algunas características de los reptiles, como la reproducción ovípara. Incluyen al ornitorrinco y las equidnas.
b) Marsupiales. Sus 272 especies tienen periodos cortos de gestación; una vez que nace, el producto se traslada al marsupio (bolsa) donde termina su desarrollo.
c) Placentarios o euterios. Se originaron hace cerca de 160 millones de años y en la actualidad se conocen más de 5 100 especies caracterizadas porque las crías son retenidas en el útero durante largos espacios de tiempo. Representan 93% del total de los mamíferos y en esta subclase se encuentra la especie humana.

En el estadio adulto de las tres subclases de mamíferos están presentes y bien diferenciados el timo, la médula ósea, el bazo y el MALT. En algunas especies incluso se ha reportado la presencia de tejido tímico en la región cervical. Un caso interesante es el de los marsupiales recién nacidos, que emergen del útero sin órganos y tejidos inmunológicos desarrollados; estos organismos se vuelven inmunocompetentes durante la estancia en el marsupio. Tal característica ha permitido proponer a los marsupiales como un buen modelo para el estudio de la ontogenia de los órganos linfoides; sin embargo, la investigación al respecto es escasa.

Debido a las adaptaciones evolutivas, en los mamíferos se presentan por primera vez la IgE y la IgG. La IgG aparece en los monotremados con dos isoformas (IgG1 e IgG2), mientras que en los marsupiales se identificaron los cuatro isotipos de anticuerpos: IgM, IgG, IgE e IgA.

En lo que respecta a los linfocitos T de marsupiales y monotremados, se identificaron TCR con cadenas α/β y γ/δ. Además, se describió un tercer tipo, el TCRμ; se cree que éste puede ser más eficiente para interaccionar con moléculas del MHC en las APC, lo que podría representar una ventaja en los organismos de estas subclases de mamíferos, que tardan más tiempo en desarrollar los mecanismos adaptativos de la respuesta inmunológica si se comparan con los mamíferos placentarios.

En conclusión, en la actualidad existe un creciente interés por conocer el origen y la evolución del sistema inmunológico, lo que ha provocado una expansión en el estudio de la inmunología comparada, y del conocimiento de los mecanismos que participan en la respuesta inmunológica. Es claro que la evolución de los seres vivos no sería posible sin la capacidad de adaptación a nuevas condiciones ambientales, influenciada por factores que permiten a los organismos relacionarse con microorganismos por medio de relaciones simbióticas (comensalismo, mutualismo, parasitismo). Los componentes del sistema inmunológico son piezas clave que han coevolucionado, en gran medida, con los microorganismos; éstos, por su parte, han generado nuevos antígenos a lo largo de millones de años. Por otro lado, cada vez existen más evidencias de que el sistema inmunológico de los vertebrados está implicado para asegurar la supervivencia del organismo en el planeta, al mantener la homeostasis mediante las interacciones neuro-endocrino-inmunológicas, la selección de pareja, el aseguramiento de la reproducción y la protección de las crías para el éxito de las especies.

Resumen

Los mecanismos de defensa de todos los seres vivos (procariotas y eucariotas) han coevolucionado; esto ha permitido la interacción con otros organismos (incluidos microorganismos y componentes abióticos del ambiente) para generar nichos ecológicos en los que se establecen relaciones simbióticas. Frente a un ambiente en cambio constante y con estímulos estresantes, el sistema inmunológico juega un papel vital en la supervivencia de los individuos y las especies, pues ha permitido su evolución y adaptación a distintos ecosistemas.

booksmedicos.org

La filogenia del sistema inmunológico describe los principales mecanismos de defensa de los seres vivos. Esto incluye desde los más rudimentarios (en procariotas y eucariotas unicelulares), pero no por eso menos importantes, ya que se han conservado a lo largo de la evolución (ejemplo de ello son los péptidos antimicrobianos y la fagocitosis), hasta los componentes de organismos vertebrados más recientes (es el caso de los anticuerpos y los linfocitos).

Los organismos invertebrados constituyen por mucho la gran mayoría de todas las especies animales del planeta. Esta gran diversidad habla sin duda del éxito de adaptación y supervivencia de estas especies, las cuales poseen mecanismos inmunológicos rudimentarios conservados, pero también mecanismos alternativos poco estudiados, como son el *priming* inmunológico, el cual podría ser una especie de memoria inmunológica. Por otra parte, los organismos vertebrados aparecieron en el planeta hace poco más de 500 millones de años. Es en los peces, donde aparecen los mecanismos de generación de anticuerpos, lo que significa un salto evolutivo importante en los mecanismos de inmunidad. Es a partir del sistema inmunológico de vertebrados (peces, anfibios, reptiles y aves), donde se presentan similitudes muy marcadas con el sistema inmunológico de mamíferos, incluido el humano.

La inmunología tradicional se ha centrado en el estudio del sistema inmunológico de mamíferos; sin embargo, estos estudios se han enfocado sólo en unas cuantas especies (principalmente modelos murinos), generalizando y obviando características de otros organismos (no mamíferos), que pueden tener implicaciones importantes incluso en aspectos clínicos humanos.

En la actualidad se ha entendido que el estudio del sistema inmunológico en organismos filogenéticamente más antiguos puede tener implicaciones en diversas áreas, dentro de las que destacan la clínica, la salud pública y áreas de la ecología; generando así grupos de investigación que se han centrado en el estudio de la inmunología de insectos (vectores de enfermedades), moluscos y reptiles (indicadores de cambio climático), anfibios y peces (modelos de trasplantes y ecotoxicología, respectivamente), y otros organismos con importancia económica, como aves y crustáceos, entre otros.

Lecturas sugeridas

Cerenius L, Söderhäll K. Variable immune molecules in invertebrates. *The Journal of Experimental Biology*. 2013;216:4313-4319.

Cooper EL. Evolution of immune systems from self/not self to danger to artificial immune systems (AIS). *Physics of Life Reviews*. 2010;7:55-78.

Danilova N. The evolution of immune mechanisms. *Journal of Experimental Zoology. Part B. Molecular and Developmental Evolution*. 2006;306(6):496-520.

Flajnik MF y Kasahara M. Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. *Nature Reviews Genetics*. 2010; 11:47-59.

Moreno-García M, Recio-Tótoro B, Claudio-Piedras F, Lanz-Mendoza H. Injury and immune response: applying the danger theory to mosquitoes. *Frontiers in Plant Science*. 2014;5:451.

Rauta PR, Nayak B, Das S. Immune system and immune responses in fish and their role in comparative immunity study: a model for higher organisms. *Immunology Letters*. 2012;148(1)23-33.

Toledo-Ibarra GA, Rojas-Mayorquín AE, Girón-Pérez MI. Influence of the cholinergic system on the immune response of teleost fishes: potential model in biomedical research. Clinical and Developmental Immunology. 2013;2013: 536534. Peltier MR. *Immunology of term and preterm labor. Reprod Biol Endocrinol*. [Publicación en internet] 2003 Dec 2;1:122 [acceso 20 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14651749

Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy. *Front Immunol*. [Publicación en internet] 2014 May 8;5:196. 10.3389/fimmu.2014.00196. eCollection 2014 [acceso 23 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24847324

Sykes L, MacIntyre DA, Teoh TG, Bennett PR. Anti-inflammatory prostaglandins for the prevention of preterm labour. *Reproduction*. 2014 Aug;148(2):R29-40. [Publicación en internet] 10.1530/REP-13-0587. Epub 2014. [acceso 23 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24890751

Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, Teoh TG, Bennett PR. The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:967629. [Publicación en internet] 10.1155/2012/967629. Epub 2012. [acceso 23 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.hindawi.com/journals/mi/2012/967629/ref/

Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S, Tsikouras P, Iliodromiti Z. Immune aspects and myometrial actions of progesterone and CRH in labor. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:937618. [Publicación en internet] 10.1155/2012/937618. Epub 2011 Oct 19. [acceso 23 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22028729

Weiss M, Troyer D. Stem cells in the umbilical cord. *Stem Cell Rev*. 2006;2(2):155–162. [Publicación en internet] 10.1007/s12015-006-0022-y. [acceso 23 de febrero de 2015]; disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753204/

booksmedicos.org

Apéndice A

Metodologías experimentales aplicadas a la inmunología

Emilio Medina Rivero • Luis F. Flores Ortiz • Jorge Revilla Beltri

Introducción

Contenido del capítulo

Utilización de anticuerpos como métodos de diagnóstico
Evaluación de la actividad biológica de anticuerpos
Animales modificados genéticamente
Lecturas sugeridas

Con el descubrimiento de la inmunización contra la viruela –en la segunda mitad del siglo XVIII– se hizo claro que la administración de microorganismos patógenos atenuados provocaba una respuesta protectora contra las enfermedades de las que eran agentes causales. Para finales del siglo XIX era sabido que los efectos antipatogénicos se originaban por proteínas altamente específicas denominadas anticuerpos, cuya producción constituye una de las principales respuestas del sistema inmunológico.

En la segunda mitad del siglo XX, el estudio de los anticuerpos culminó con la elucidación de su identidad química y su estructura tridimensional, así como con la producción de inmunoglobulinas con la especificidad deseada de forma homogénea. Esto impulsó nuevas perspectivas para la producción de anticuerpos monoclonales utilizados como agentes bioterapéuticos o instrumentos analíticos y técnico-industriales.

Las características más importantes de una respuesta inmunológica mediada por anticuerpos son su especificidad, magnitud, clase y afinidad. La especificidad determina la habilidad de un anticuerpo para distinguir un antígeno respecto de otros, en tanto que su afinidad es un determinante de la capacidad del anticuerpo para reconocer un antígeno: a mayor afinidad, menor concentración de antígeno necesaria para su unión.

En este sentido, la especificidad y la estabilidad de la unión antígeno-anticuerpo han permitido el desarrollo de gran número de metodologías aplicadas a la inmunología que se emplean para identificar, aislar, cuantificar o modificar un antígeno en específico. En el presente capítulo, se presentan técnicas analíticas con base en los principios mencionados y, asimismo, una breve descripción de las técnicas empleadas para la caracterización de anticuerpos.

Utilización de anticuerpos como métodos de diagnóstico

El uso de anticuerpos para identificar antígenos provenientes de agentes patógenos o característicos de una enfermedad es, sin duda, una de las

booksmedicos.org

principales aplicaciones de las metodologías experimentales en el campo de la inmunología. Técnicas como la ELISA, el radioinmunoensayo y la Western Blot son algunas de las metodologías usadas para tal fin; p. ej., la ELISA y la Western Blot para la detección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el radioinmunoensayo para el diagnóstico de malaria, la inmunohistoquímica para la identificación de tejidos neoplásicos y la citometría de flujo en el estudio de leucemias.

Radioinmunoensayo

El radioinmunoensayo o RIA (del inglés *radioimmunoassay*) es una prueba utilizada para la detección y cuantificación de antígenos o anticuerpos que se encuentran en concentraciones muy bajas en muestras complejas como sangre, suero y extractos crudos. Dicha técnica se fundamenta en la unión competitiva que se establece entre un antígeno marcado radioactivamente, en especial con 125I, 131I, 57Co, 60Co, 51Cr o 59Fe, y el mismo antígeno sin marcar, en presencia de una cantidad fija y limitante de anticuerpo. De esta manera, mientras mayor sea la cantidad de antígeno no marcado, menor la cantidad de antígeno marcado radioactivamente que podrá unirse al anticuerpo. De lo anterior resulta una relación inversamente proporcional entre la radioactividad medida y la cantidad de antígeno presente en una muestra, previa separación de los complejos antígeno-anticuerpo que se hubieron formado. Cabe señalar que este método se usa cada vez con menor frecuencia, debido a su alto costo, a los riesgos que la radioactividad representa para la salud, así como al desarrollo de nuevas metodologías de igual o mayor sensibilidad y menor riesgo (Figura A-1).

Aislamiento de subpoblaciones celulares

Una herramienta empleada para la separación de subpoblaciones celulares es el uso de anticuerpos acoplados a perlas magnéticas. Los anticuerpos usados están dirigidos contra un CD (del inglés *cluster of differentiation*) expresado en un tipo celular definido. Dichos anticuerpos se mezclan con una suspensión de células, para luego ser sometidos a un campo magnético que aísla la población celular reconocida. Las poblaciones celulares así aisladas pueden ser recuperadas por cambios en el valor de pH o conductividad del medio; sin embargo, tales cambios podrían tener un impacto en la viabilidad celular. Una limitante de este procedimiento es que se ha reportado que el acoplamiento celular a anticuerpos asociados a perlas magnéticas puede estimular ciertas vías de señalización, lo que resulta, p. ej., en activación celular inespecífica (Figura A-2).

Inmunofluorescencia

La inmunofluorescencia se fundamenta en el reconocimiento antígeno-anticuerpo; esta unión se revela por medio de una señal fluorescente. Para ello, un anticuerpo unido de modo covalente a un fluoróforo se añade a una muestra de interés. Es posible utilizar esta técnica con antígenos inmovilizados –como en el caso de tejidos– o con antígenos libres que deberán ser aislados luego de que se establece el complejo con el anticuerpo marcado. La magnitud de la fluorescencia detectada es directamente proporcional a la abundancia de antígeno unido. Tal principio es utilizado en diversas técnicas inmunohistoquímicas y en citometría de flujo. Una variante de este análisis es la detección de antígenos con dos anticuerpos, el primero de los cuales es específico al antígeno y el segundo –que está marcado con fluorescencia– va dirigido contra el primer anticuerpo, como se describe más adelante para algunos casos específicos de Western Blot y ELISA.

Citometría de flujo

La citometría de flujo es una técnica que permite determinar la presencia de moléculas dentro o sobre la superficie de diferentes tipos celulares y/u organelos aislados, al realizar mediciones simultáneas de múltiples características biológicas y funcionales en células individuales, incluidas aquéllas involucradas en mecanismos inmunológicos. Dichas mediciones se realizan en gran número de células, con lo que es posible definir las propiedades de una población o de subpoblaciones celulares con el fin de clasificar su especificidad, frecuencia (abundancia) y función.

Durante el análisis, una suspensión celular fluye de manera laminar a través de un tubo capilar con sistemas de detección fluorescente y por dispersión de luz. Esta última proporciona información sobre el tamaño celular, granularidad (complejidad) y morfología celular según el componente de luz dispersada, de modo frontal o FSC (del inglés *Foward Scatter*) y lateral o SSC (del inglés *Side Scatter*), respectivamente. Por otro lado, la fluorescencia permite clasificar los tipos celulares, incluso los de tamaño y granularidad similares, al utilizar anticuerpos específicos marcados con un fluorocromo. Para ello es posible seleccionar, de acuerdo con las capacidades

booksmedicos.org

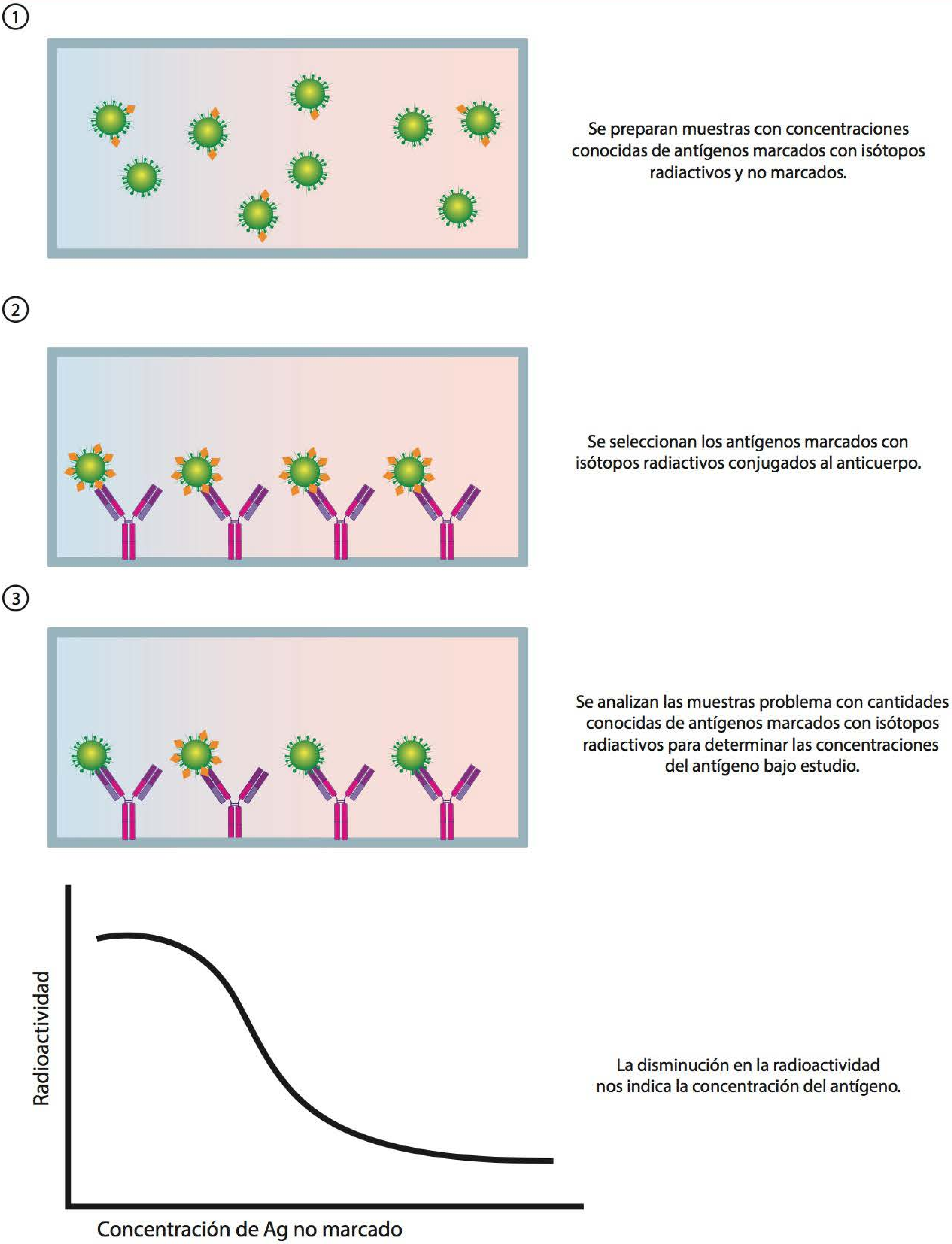


Figura A-1. Radioinmunoensayo

booksmedicos.org

del citómetro, hasta cuatro distintas fuentes de excitación por luz con diferentes longitudes de onda y hasta 17 distintas longitudes de onda de emisión (colores). De este modo, es posible utilizar distintos anticuerpos para reconocer diferentes antígenos en una misma célula de forma simultánea. En citómetros equipados para separar células con la técnica de separación celular activada por fluorescencia o FACS (del inglés *Fluorescence-Activated Cell Sorting*), las subpoblaciones celulares son aisladas según su respuesta fluorescente (Figura A-3).

Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica es una técnica que permite la detección de proteínas en muestras histológicas mediante el uso de anticuerpos. El anticuerpo utilizado puede estar acoplado de modo covalente a una enzima o fluorocromo; también puede utilizarse un anticuerpo de detección para aumentar la sensibilidad del método. Las enzimas utilizadas con mayor frecuencia son la fosfatasa alcalina o la mieloperoxidasa, las cuales catalizan una reacción de óxido-reducción que genera un compuesto insoluble que se deposita sobre el tejido. Dicho compuesto puede ser observado en un microscopio; esto hace posible caracterizar la abundancia y localización de la proteína de interés en el tejido. Un sistema de detección característico de esta prueba es el sistema biotina-avidina, cuyas principales ventajas radican en la especificidad de la unión, la resistencia a la acción enzimática, la estabilidad bajo modificaciones de pH, la mínima tinción de fondo y la elevada sensibilidad (Figura A-4).

Western Blot

Es una técnica analítica empleada para la detección de antígenos o fragmentos antigénicos contenidos en una muestra compleja, luego de ser embebidos en una matriz sólida (gel) y separados por influencia de un campo eléctrico, ya sea por tamaño –con la técnica de electroforesis en gel de poliacrilamida o PAGE (del inglés *Polyacrilamide Gel Electrophoresis*)–, o por punto isoeléctrico –con la técnica de enfoque isoeléctrico o IEF (del inglés *Isoelectricfocusing*).

En la técnica Western Blot, los antígenos y otros componentes de la muestra –los cuales se localizaron en sitios específicos del gel durante su separación– se transfieren a una membrana, por lo regular de nitrocelulosa o polivinilideno fluorado (PVDF), por medio de vacío, difusión simple o con ayuda de un campo eléctrico, y conservan su posición relativa. La

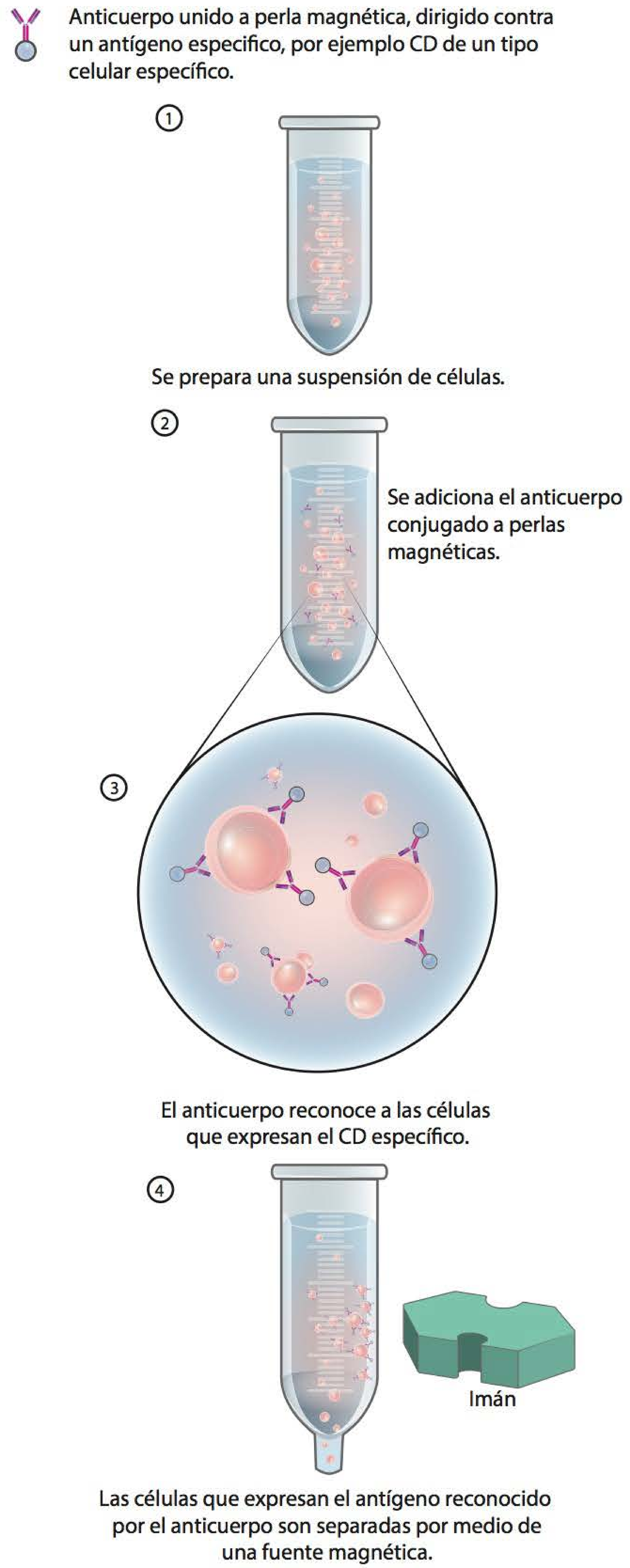


Figura A-2. Aislamiento celular con perlas magnéticas

booksmedicos.org

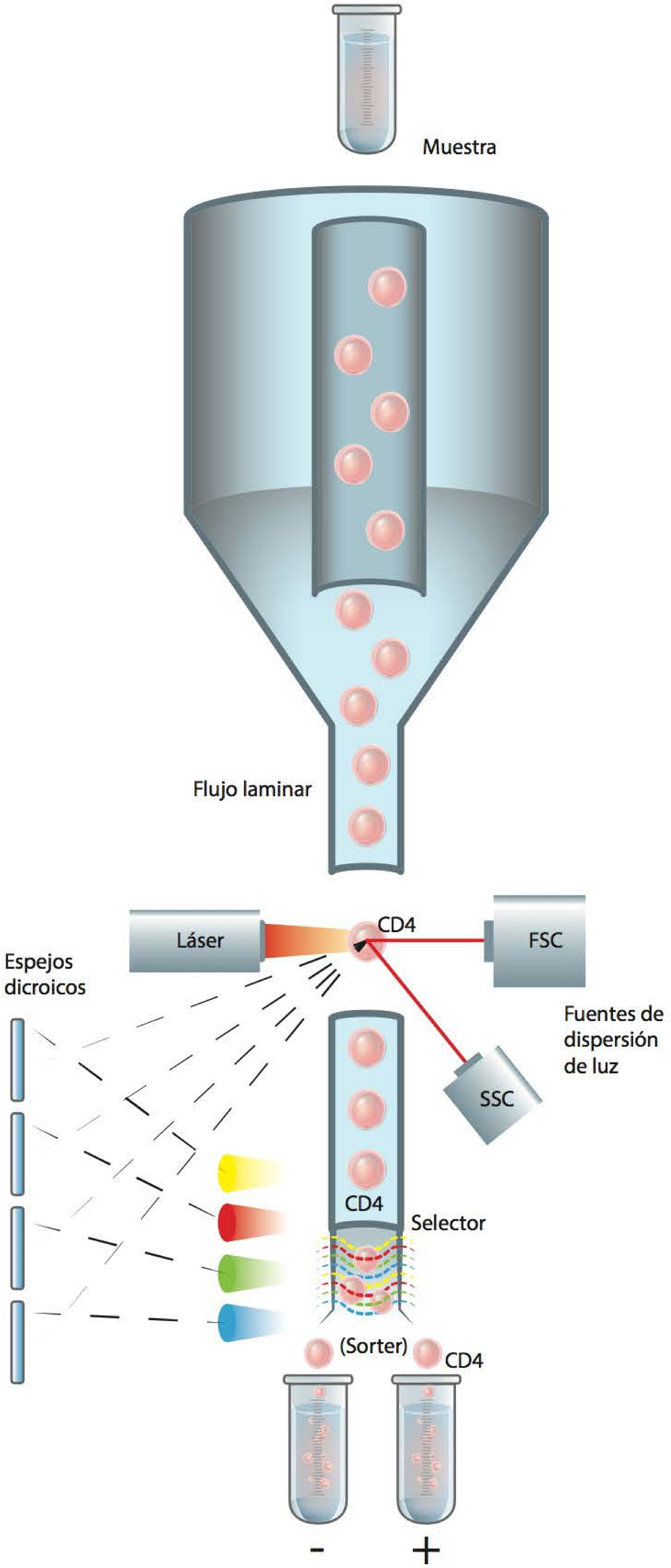


Figura A-3. Citometría de flujo.

identificación del antígeno de interés se realiza de dos maneras: en forma directa con el uso de anticuerpos específicos conjugados a una enzima o marcados con fluorocromos, y de forma indirecta con anticuerpos dirigidos contra las regiones constantes del anticuerpo específico al antígeno de interés. Con el fin de utilizar esta técnica de modo semicuantitativo, es necesario incluir una curva de calibración con concentraciones conocidas del antígeno de interés; tal curva permite relacionar la intensidad de la respuesta en absorbancia o luminiscencia con la cantidad de antígeno presente en una muestra (Figura A-5).

ELISA

El ensayo ELISA (del inglés *Enzyme–Linked Immunosorbent Assay*, o ensayo de inmunodetección ligado a enzimas) es quizá la prueba inmunoenzimática más utilizada en las distintas ramas de las ciencias biológicas para la cuantificación de antígenos o anticuerpos. Las variantes más importantes de la técnica se describen a continuación.

ELISA directo: consiste en fijar todos los componentes de una muestra –entre los que se encuentra un antígeno de interés– sobre una fase sólida. Ésta puede estar hecha de materiales que favorezcan la adsorción física de los antígenos o anticuerpos mediante fuerzas electrostáticas (p. ej., poliestireno, polipropileno, *nylon* o silicón), o bien mediante fijación covalente sobre acrilamida o celulosa. Luego se adiciona una solución de anticuerpos conjugados a una enzima, con el fin de formar complejos antígeno-anticuerpo. Después de lavar la placa para eliminar otros componentes inespecíficos, los complejos antígeno-anticuerpo permanecen adheridos y son detectados mediante la adición de un sustrato para la enzima capaz de inducir una respuesta colorimétrica o luminiscente proporcional a la cantidad de complejos formados (Figura A-6).

ELISA indirecto: a diferencia del ensayo directo, el antígeno adherido en el material sólido es específico, lo que permite detectar anticuerpos afines presentes en una muestra. Éstos serán identificados y cuantificados por anticuerpos conjugados a una enzima y dirigidos a las regiones constantes de una inmunoglobulina, cuya detección es igual a la descrita para el método directo (Figura A-7).

ELISA sándwich: el nombre de esta variante se debe a que el antígeno de interés se encuentra entre dos anticuerpos (con lo que forma complejos anticuerpo-antígeno-anticuerpo). Para ello, se fijan

booksmedicos.org

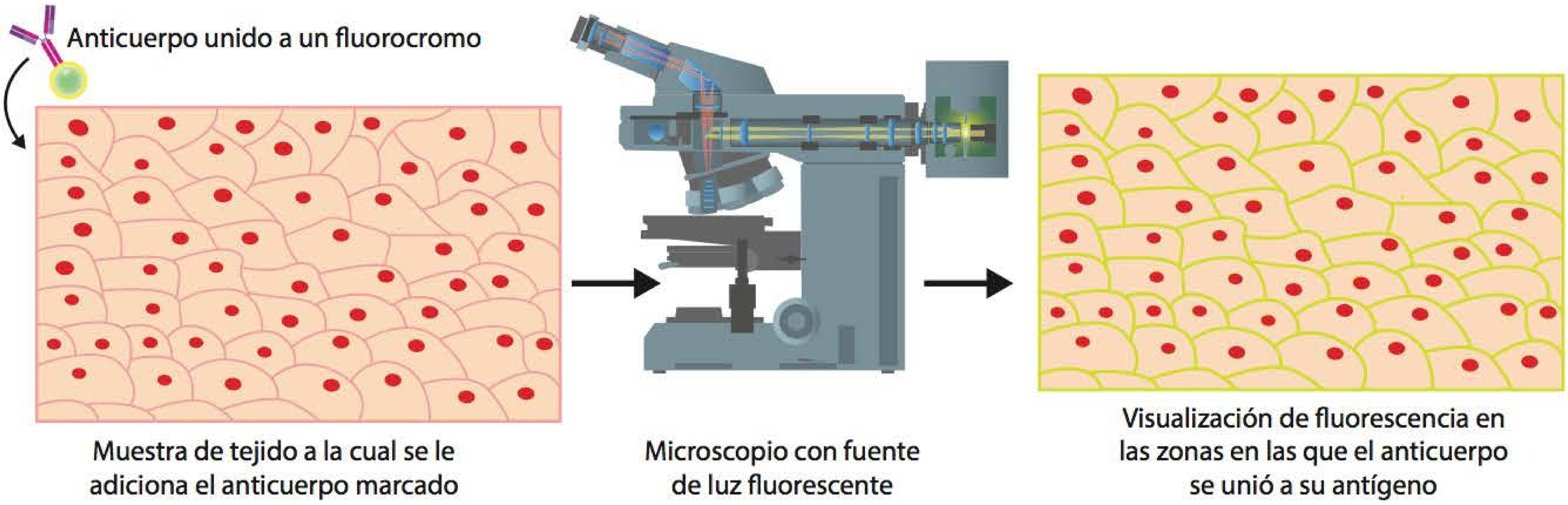


Figura A-4. Inmunohistoquímica

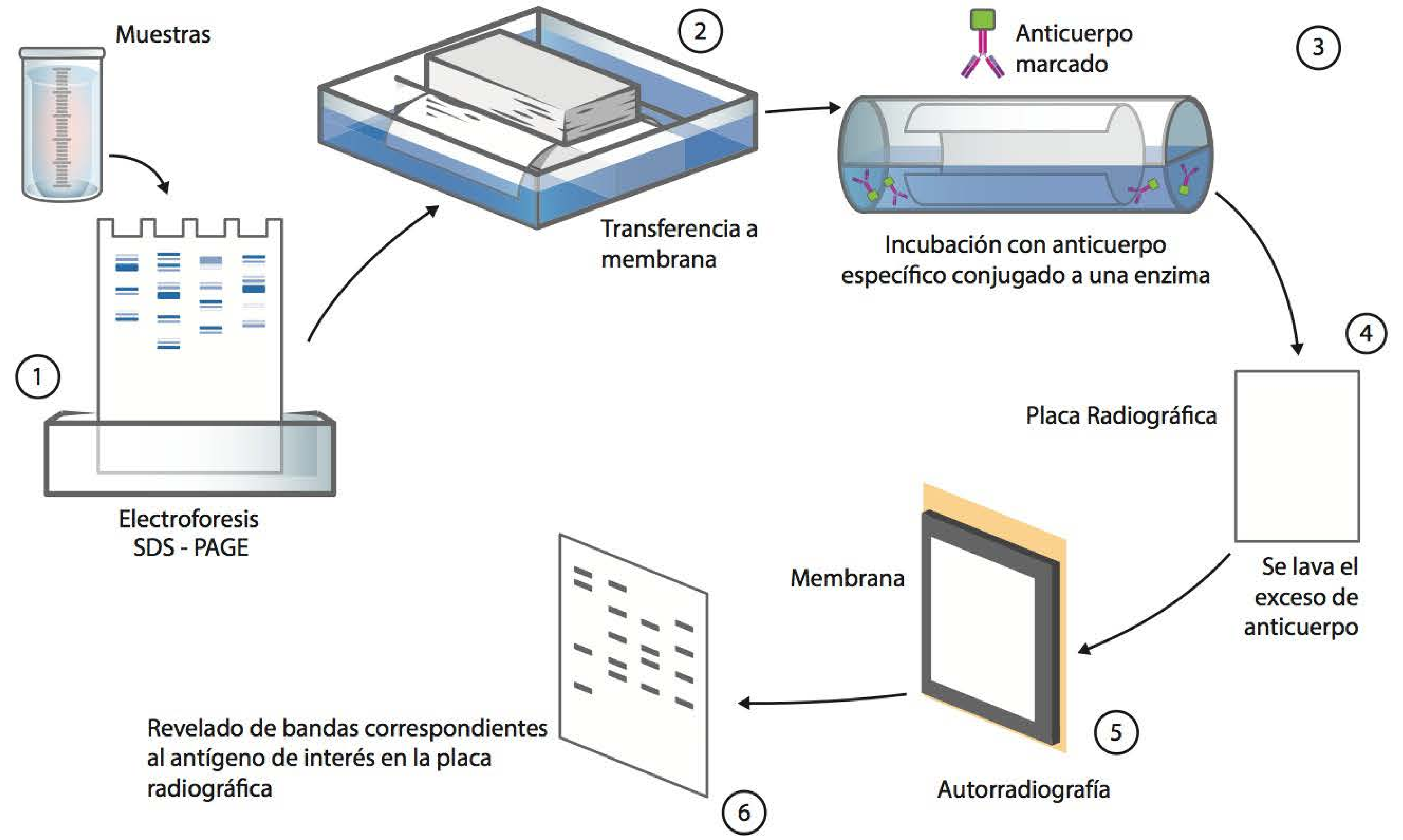


Figura A-5. Western blot

anticuerpos específicos en un material sólido, el cual se pone en contacto con la muestra que pudiera contener al antígeno de interés. Por último, se adicionan anticuerpos específicos al antígeno, conjugados a una enzima, con la que serán detectados como se ha descrito antes. La ventaja de esta técnica radica en su alta especificidad al reconocer dos sitios diferentes del antígeno de interés, además de que, por otro lado, regularmente la muestra no necesita ser purificada antes del análisis (Figura A-8).

ELISPOT (del inglés *Enzyme Linked Immunospot*): es una técnica muy sensible desarrollada para la

booksmedicos.org

detección de antígenos producidos por un tipo celular determinado (p. ej., citocinas o factores de crecimiento). Para ello, las células de interés se cultivan sobre una placa de 96 micropozos de fluoruro de polivideno, los cuales son recubiertos en el fondo con una capa del anticuerpo específico al antígeno secretado, de manera que, si éste se produce, se una al anticuerpo. Después las células se remueven y el antígeno capturado puede ser detectado y cuantificado por la adición de anticuerpos conjugados a una enzima que son específicos al antígeno de interés. Al adicionar el sustrato de dicha enzima, es posible observar puntos o manchas (*spots* en inglés) en cada uno de los sitios donde se detectó a la célula productora del antígeno (Figura A-9).

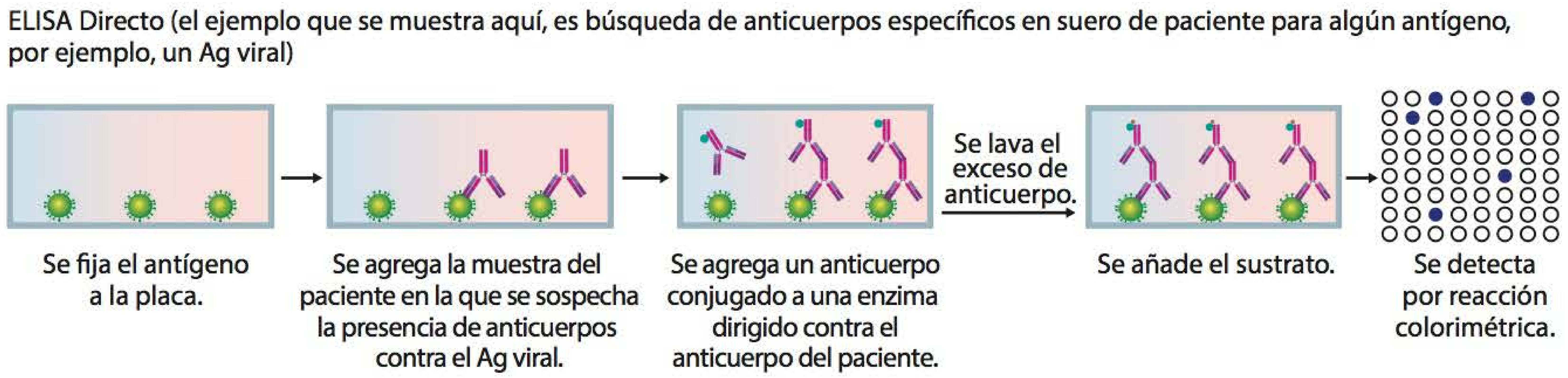


Figura A-6. ELISA directo

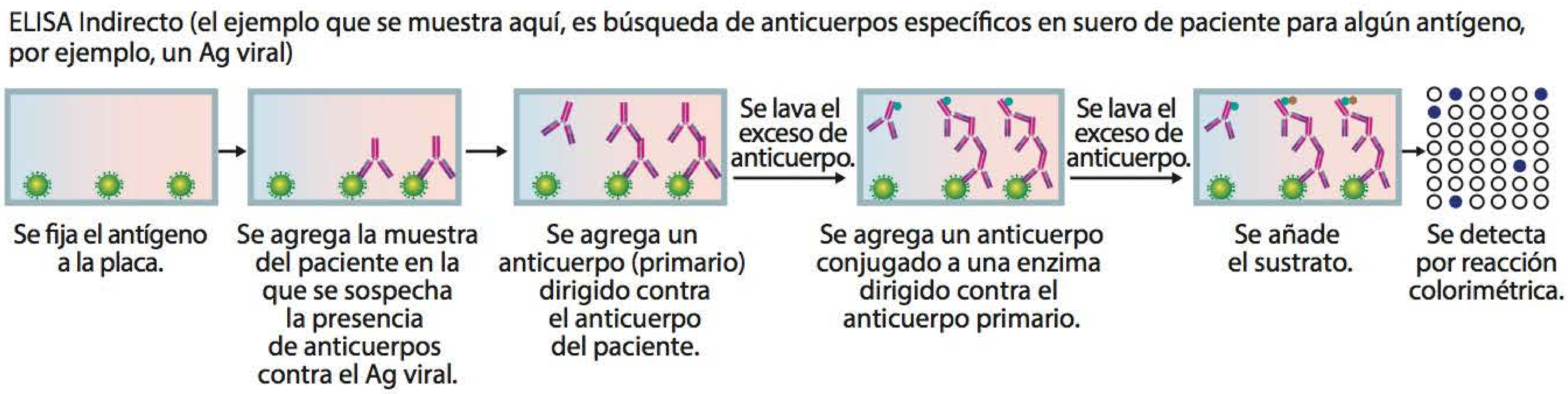


Figura A-7. ELISA indirecto

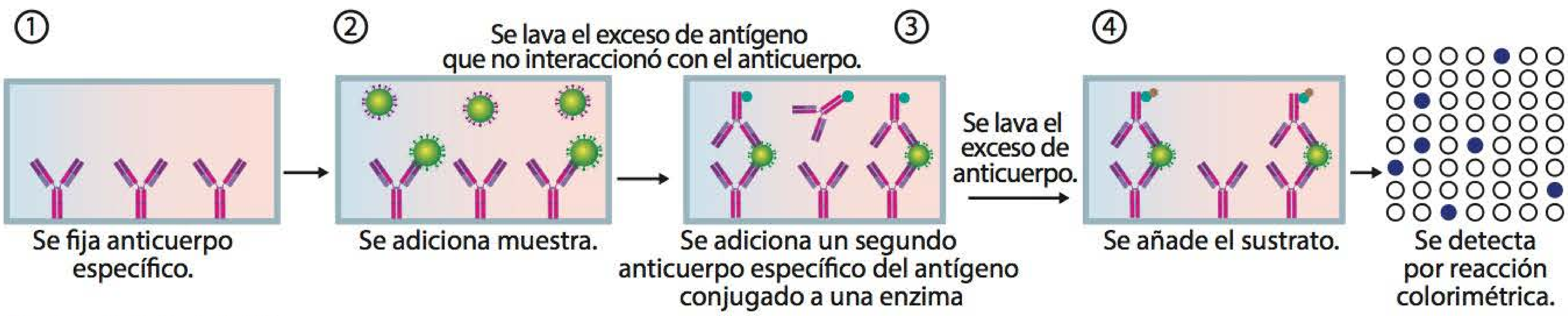


Figura A-8. ELISA sándwich

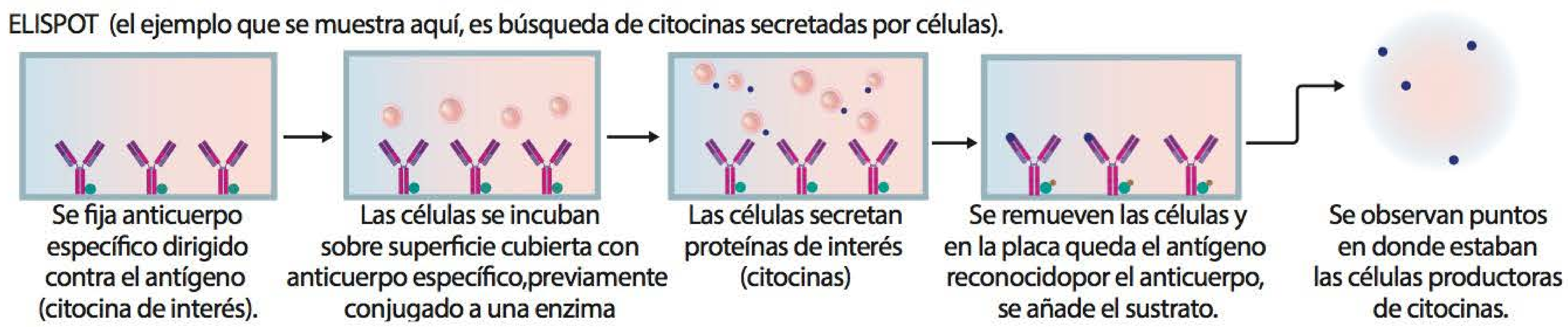


Figura A-9. ELISPOT (Enzyme-LINKED ImmunoSpot Assay)

booksmedicos.org

Evaluación de la actividad biológica de anticuerpos

Los ensayos de actividad biológica evalúan los mecanismos de acción descritos para un anticuerpo monoclonal, tales como la CDC (del inglés complement dependent cytotoxicity, u ocitotoxicidad dependiente de complemento) y la ADCC (del inglés antibody dependent cell-mediated citotoxity, o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) y la apoptosis. Por su parte, los ensayos de unión evalúan la especificidad y afinidad de los complejos antígeno-anticuerpo o anticuerpo-receptor.

Citotoxicidad dependiente de complemento (CDC)

Los ensayos de actividad biológica por CDC requieren de una célula blanco que exprese una proteína transmembranal que sea reconocida por el anticuerpo de interés. La unión antígeno-anticuerpo hace posible que la proteína del sistema de complemento C1q se una a la región Fc del anticuerpo e inicie la activación de la vía clásica de complemento, para culminar con la formación del MAC y la ulterior lisis celular.

En este ensayo se adiciona suero humano como fuente de complemento a las células blanco, incubadas de modo previo con diferentes concentraciones de los anticuerpos de prueba. Las células viables se determinan por un método colorimétrico basado en la actividad de enzimas liberadas durante la muerte o el daño celular –capaces de catalizar la oxidación o reducción de un sustrato–, tal como la enzima citoplasmática lactato deshidrogenasa y la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa, que tienen como sustratos a sales de tetrazolio. De esta manera, a mayor citotoxicidad mayor intensidad de la respuesta colorimétrica. La potencia se expresa en forma relativa en referencia con la curva concentración-respuesta, y considera el valor de una sustancia de referencia como 100% (Figura A-10).

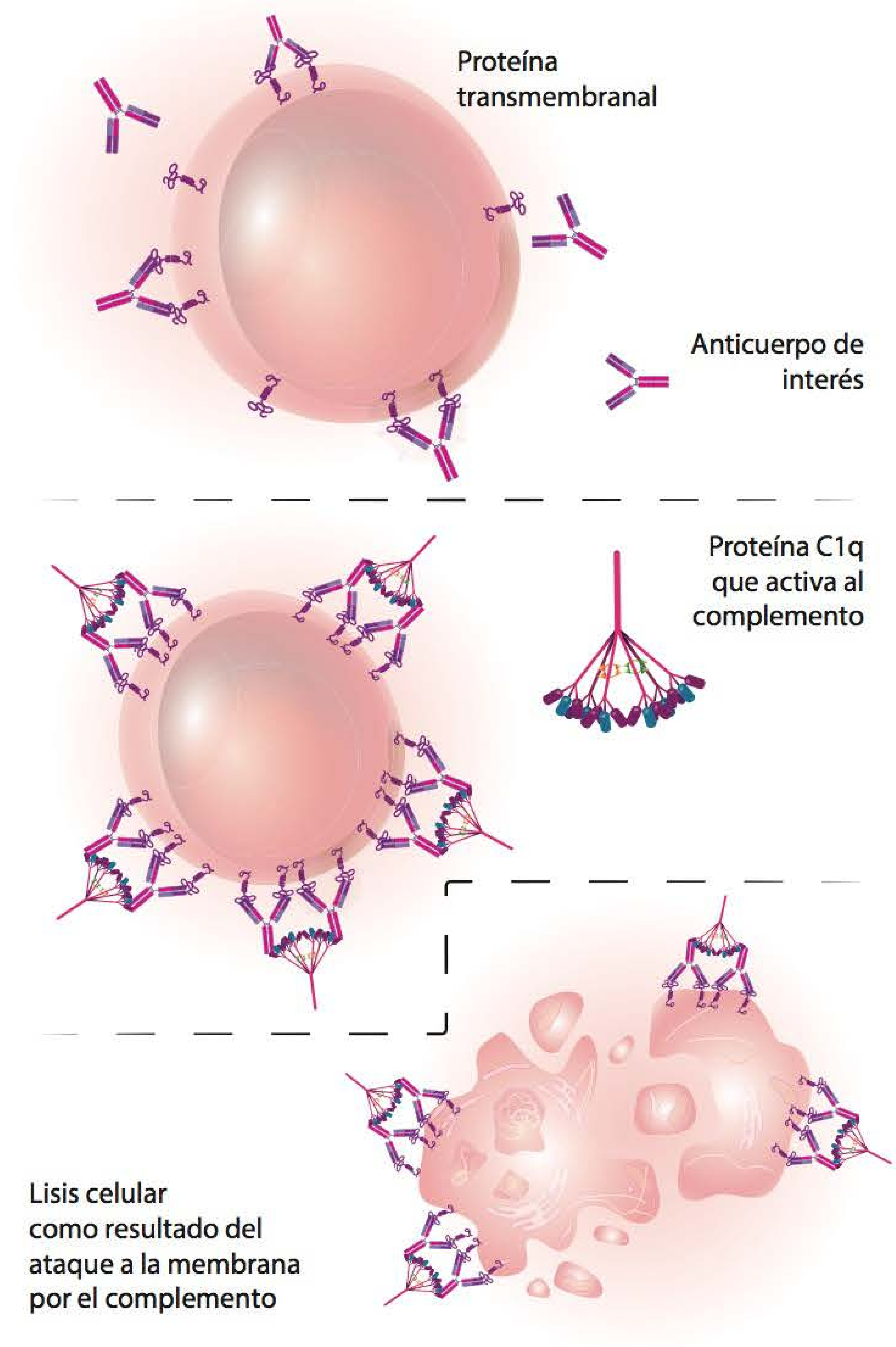


Figura A-10. Citotoxicidad dependiente de complemento (CDC)

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)

Los ensayos de ADCC tienen como principio la activación de células NK mediante la unión de su receptor CD16 o FcγRIII con el fragmento Fc de un anticuerpo cuando éste se une a su célula blanco. Tal proceso induce a la célula CD16$^+$ a liberar perforinas, granzimas y otras serín proteasas contenidas en gránulos citotóxicos que penetran a la célula y provocan su muerte. En el análisis *in vitro* de ADCC, las células se incuban en presencia de diferentes concentraciones del anticuerpo, y la citotoxicidad es revelada de modo indirecto por un método colorimétrico cuya intensidad de color es directamente proporcional a la citotoxicidad. La potencia entre diferentes anticuerpos se determina comparando las curvas concentración-respuesta y se obtiene un valor de potencia relativa. La citotoxicidad puede evaluarse *in vivo* utilizando modelos animales con xenotransplantes,

booksmedicos.org

para lo cual las células NK son aisladas de humanos sanos y se inoculan en conjunto con el anticuerpo de interés (Figura A-11).

Ensayos de unión al antígeno con células

La afinidad de un anticuerpo a su antígeno puede evaluarse al incubar el anticuerpo de interés –en diferentes concentraciones– en presencia de una línea celular que exprese su antígeno. Este ensayo permite evaluar de forma comparativa el porcentaje de anticuerpo unido sobre la superficie celular al utilizar un anticuerpo secundario, tal como se describió en los ensayos de inmunofluorescencia y ELISA. De esta forma se generan curvas sigmoideas concentración-respuesta y se determina el porcentaje de unión relativo entre el antígeno y el anticuerpo (Figura A-12).

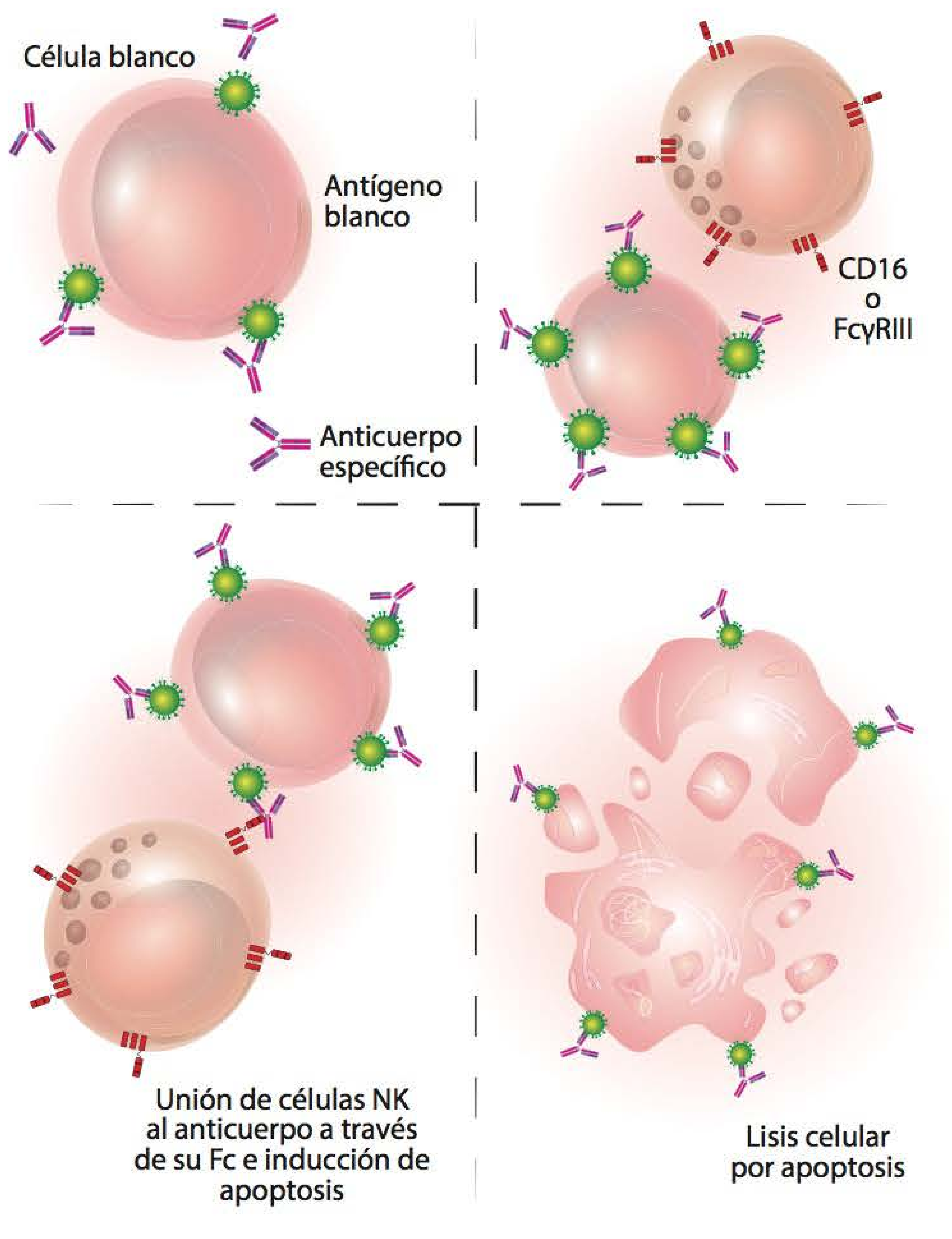


Figura A-11. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)

Apoptosis

Los ensayos de actividad biológica para anticuerpos evaluados por el mecanismo de acción de apoptosis requieren una célula blanco que exprese una proteína transmembranal –reconocida como antígeno del anticuerpo a evaluar– y, dada esta unión, que induzca cambios en la conformación del antígeno del exterior al interior, de tal modo que exponga dominios que desencadenen una vía extrínseca o intrínseca para la cascada de señalización de caspasas, cuya finalidad sea la inducción de apoptosis.

Para realizar la evaluación *in vitro* se incuba una línea celular que exprese el antígeno de interés con cantidades crecientes de anticuerpo en una microplaca y con una concentración determinada. La apoptosis inducida por los complejos antígeno-anticuerpo se revela por métodos colorimétricos, luminiscentes o fluorométricos que evalúan la viabilidad celular. A partir de esta cuantificación se obtienen curvas dosis-respuesta mediante las que es posible obtener potencias relativas a una sustancia de referencia u otro anticuerpo (Figura A-13).

Expresión genética

Microarreglos

La regulación de los genes que expresa una célula depende de las condiciones ambientales y los estados de maduración celular, así como de las transformaciones dirigidas con el fin de expresar en forma diferencial el producto de sus genes en determinados niveles. Una técnica que permite analizar la expresión genética es el uso de arreglos de cientos de cadenas de DNA unidas a una placa de vidrio, llamados microarreglos de DNA o chip de DNA. Estos arreglos contienen las secuencias de DNA de genes conocidos acomodados en un patrón específico. La expresión diferencial de dichos genes en un tipo celular o tejido particular se logra al cultivar las células bajo diferentes condiciones; posteriormente se extrae su mRNA, el cual se somete a un proceso de transcripción reversa para obtener cDNA. Durante este proceso el cDNA de cada muestra se marca con un fluoróforo o un compuesto quimioluminiscente que emite una señal a una longitud de onda específica, lo que permitirá su detección mediante un sistema automatizado. Por último, la expresión diferencial de los genes se prueba por medio de la hibridación del cDNA (marcado) con su secuencia correspondiente presente en el microarreglo. Cada punto del microarreglo que contiene una secuencia emitirá una señal de color de acuerdo con el cDNA que haya hibridado. Cuando la hibridación

booksmedicos.org

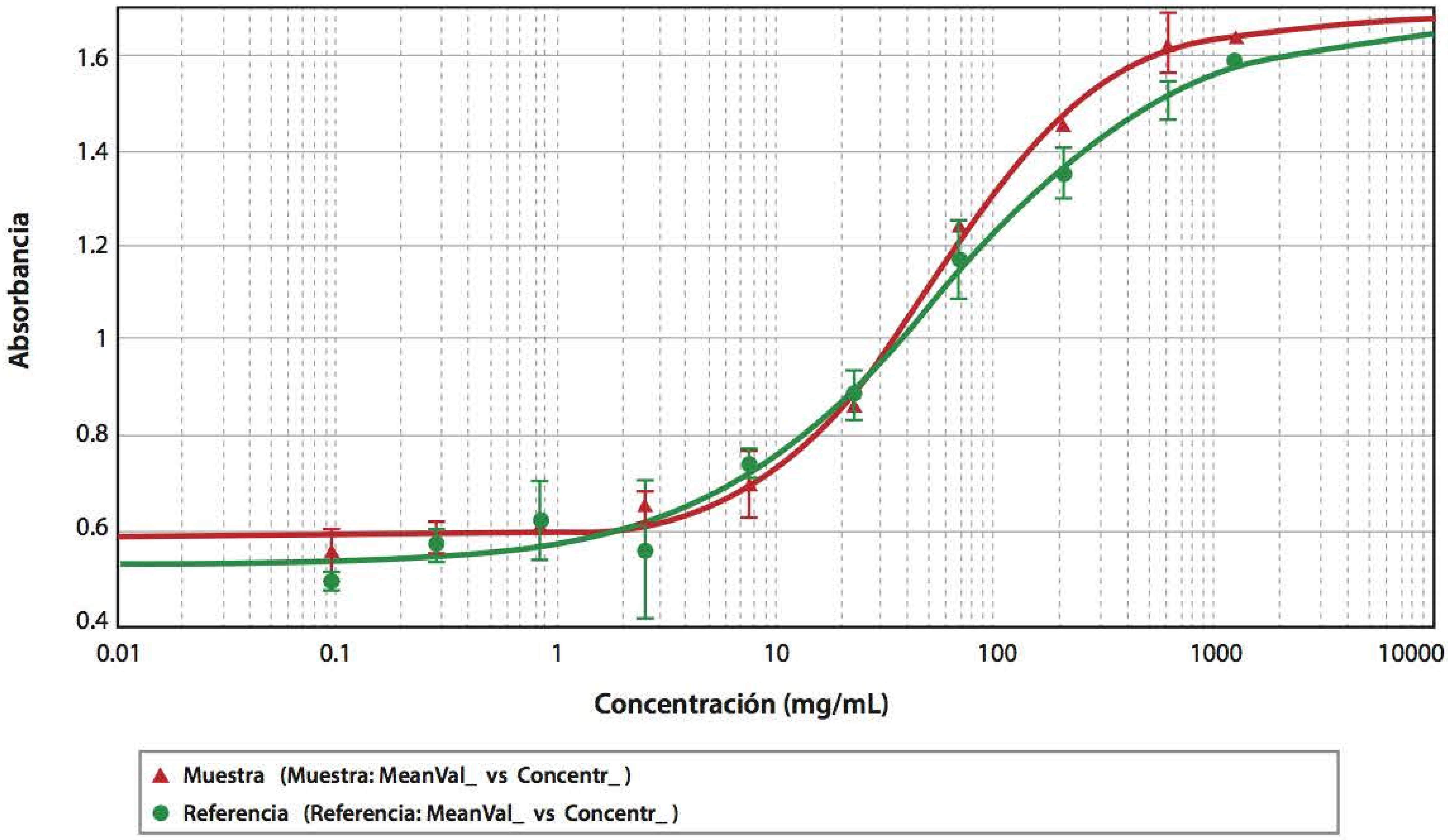


Figura A-12. Curva obtenida de un ensayo de unión a antígeno
La gráfica muestra las curvas concentración-respuesta de una muestra problema y de su referencia. La muestra tiene una afinidad relativa de 105.4% respecto a la referencia.

se haya dado con dos secuencias, la señal emitida será el resultado de la combinación de ambas; de esta manera se establece de forma indirecta que, de acuerdo con la señal emitida, cada secuencia presente en el microarreglo que haya hibridado representa un gen que se expresó bajo las condiciones en las que las células fueron cultivadas (Figura A-14).

ANIMALES MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

Ratones *knockout*

Durante largo tiempo las funciones de los genes se describieron con base en la observación de los efectos de mutaciones espontáneas en los organismos y, en algunas ocasiones, las funciones de un gen en particular sólo podían ser investigadas cuando el individuo mutante no expresaba dicho gen. En la actualidad, la ingeniería genética permite suprimir o reemplazar un gen funcional por una copia defectuosa del mismo. La ausencia de este gen evidencia su participación en la regulación de fenómenos fisiológicos que son alterados para luego determinar su función *in vivo*; a este procedimiento se le conoce como *knockout* o bloqueo de genes.

El proceso de supresión de genes se lleva a cabo en células embrionarias por medio de una técnica denominada mutación dirigida, en la que una mutación diseñada mediante ingeniería genética se introduce en un *locus* en particular mediante un vector que se alinea y recombina con su región homóloga en el cromosoma, con lo que reemplaza al gen funcional. Después se realiza una selección de las células que hayan incorporado la mutación deseada en su genoma. Con estas células se generan individuos quiméricos que tienen en su genoma tanto al gen funcional como al gen con la mutación; por medio de cruzamientos tales individuos generarán una estirpe que sólo tenga el gen con la mutación. El modelo animal más utilizado para llevar a cabo la mutación dirigida es el ratón; esta especie ha permitido obtener grandes avances en el conocimiento de la función de los genes en humanos. Algunas aplicaciones de los ratones *knockout* incluyen modelos de estudio para distintos tipos de cáncer, diabetes y enfermedades crónico degenerativas.

Ratones transgénicos

Además de suprimir genes funcionales, en la actualidad también es posible insertar material genético de un organismo a otro de la misma o de diferente especie con un fin específico. Estos organismos

booksmedicos.org

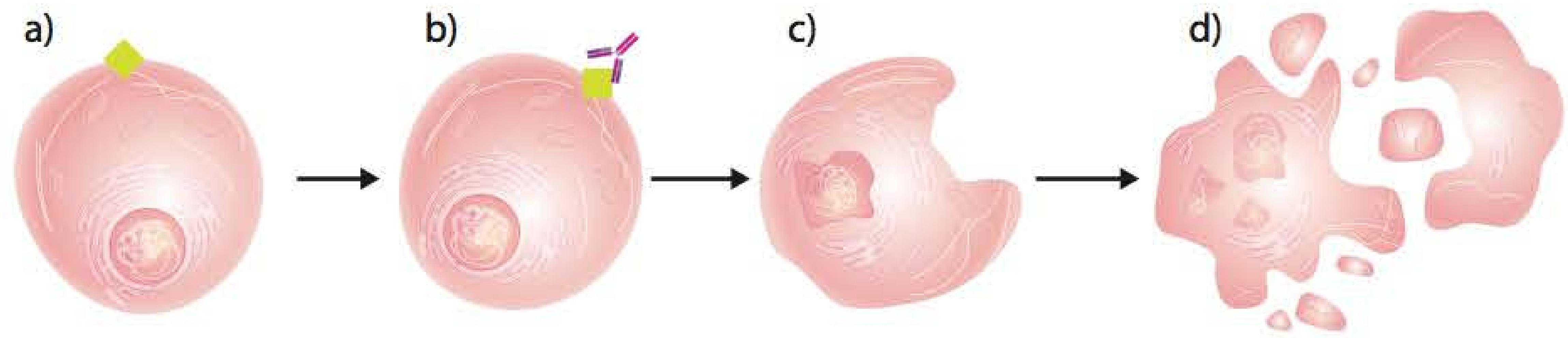


Figura A-13. Apoptosis
a) Célula normal que expresa un receptor específico, b) El anticuerpo se une al receptor, lo cual desencadena vías de señalización al interior de la célula, como la activación de caspasas, c) La cromatina se condensa, el citoplasma y algunos organelos comienzan a fragmentarse por acción de las caspasas, d) Se forman vesículas apoptóticas, las cuales posteriormente son fagocitadas por otros tipos celulares como macrófagos.

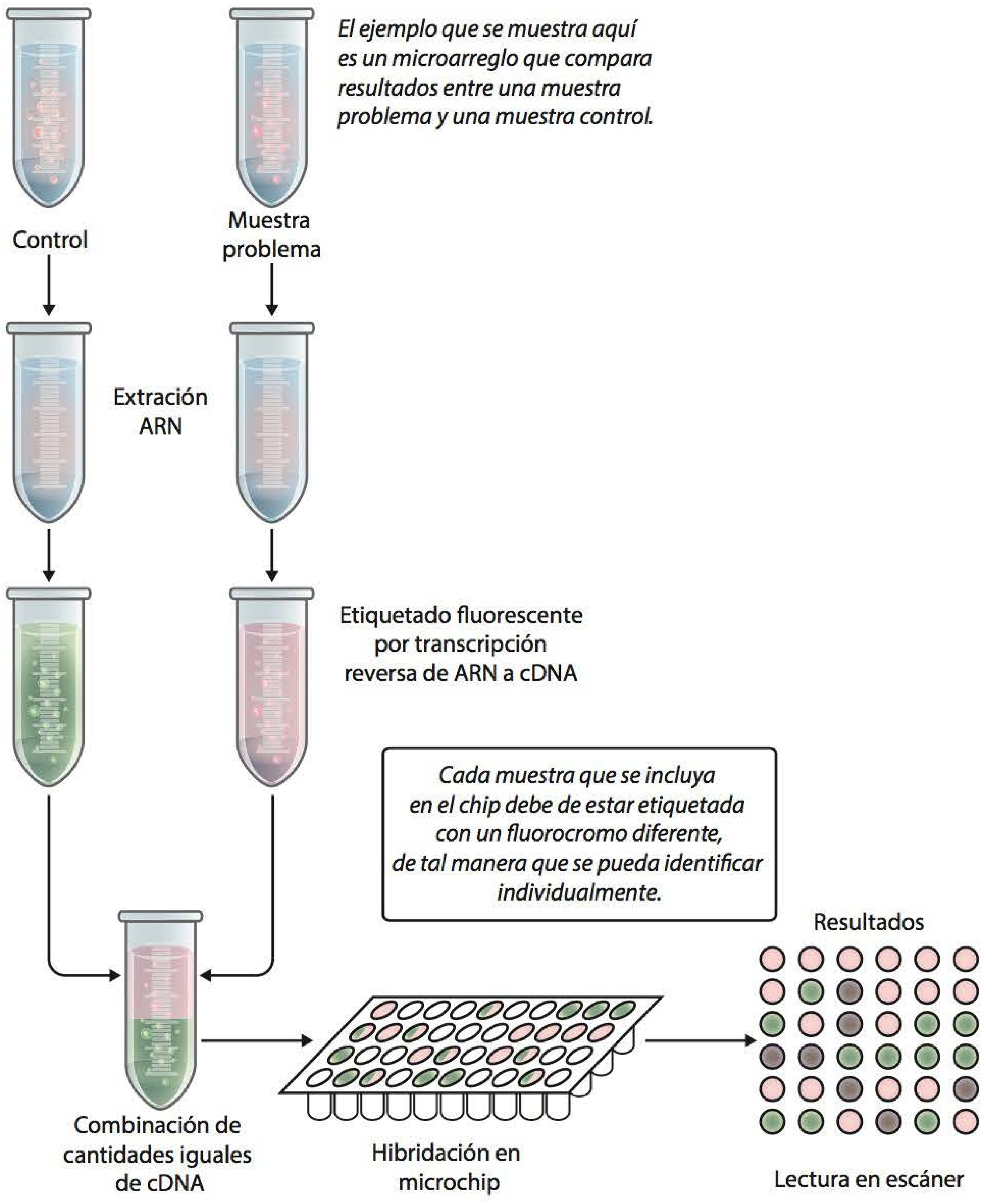


Figura A-14. Microarreglos

booksmedicos.org

Recuadro B-1. Aplicación de métodos experimentales para la caracterización de anticuerpos

El diseño y desarrollo de anticuerpos monoclonales recombinantes –utilizados como principios activos en medicamentos para el tratamiento de enfermedades crónico degenerativas– ha motivado el desarrollo de plataformas analíticas ortogonales que incluyen metodologías espectroscópicas, electroforéticas, cromatográficas y calorimétricas. El objetivo de lo anterior es elucidar la estructura fisicoquímica de estos anticuerpos como su mecanismo de acción, con el fin de establecer controles en el proceso de su fabricación que regulen aquellos atributos que pudiesen impactar sobre su actividad inmunomoduladora y comprometer su seguridad y eficacia. En seguida se presenta un compendio de las metodologías analíticas utilizadas para la caracterización de biofármacos.

	Método	Atributo	Principio	Aplicación
Estructura física	Dicroísmo circular	Identidad por estructura tridimensional	Interacción diferencial de una molécula con luz polarizada circular por efecto de asimetrías estructurales que caracterizan hélices α, β plegadas, giros o estructuras aleatorias.	Determinación de la estructura secundaria y terciaria. Dinámica estructural y acoplamiento de complejos moleculares.
	Espectroscopia de fluorescencia		Absorción y emisión de fluorescencia por la presencia y disposición de las cadenas laterales de los aminoácidos tirosina, fenilalanina y triptófano.	
Estructura fisicoquímica	Cromatografía de intercambio catiónico	Heterogeneidad de carga	Análisis de las variantes de carga eléctrica por efecto de la interacción diferencial con una fase estacionaria de carácter negativo.	Degradación, estabilidad y pureza.
	Electroforesis capilar de zona		Separación de variantes por su carga eléctrica, masa, forma y tamaño (volumen hidrodinámico) en un tubo capilar bajo la influencia de un campo eléctrico.	
	Isoelectroenfoque capilar		Análisis de variantes de carga por su punto isoeléctrico en un gradiente de pH.	
	Cromatografía de interacción hidrófila	Microheterogeneidad de glúcidos	Análisis de glúcidos por su adsorción en una fase estacionaria de carácter polar.	Establecer las abundancias relativas de glicoformas con impacto en la seguridad y eficacia de un biofármaco.
	Calorimetría diferencial de barrido	Estabilidad termodinámica	Análisis de absorción y liberación de energía en forma de calor debido a una ruptura o formación de interacciones químicas (fuerzas de Van der Waals, fuerzas de dispersión de London).	Evaluación de la termoestabilidad.
	Calorimetría de titulación isotérmica	Afinidad de la unión antígeno-anticuerpo o anticuerpo-receptor		Evaluación de las interacciones entre el anticuerpo con su antígeno y receptores requeridos para su función biológica.

–denominados transgénicos– han sido útiles para el estudio del impacto de la expresión y sobreexpresión de genes, además de que permiten avances en los métodos de diagnóstico y en el tratamiento de gran número de enfermedades mediante terapia genética.

booksmedicos.org

Las primeras técnicas para producir animales transgénicos fueron la microinyección de una secuencia de DNA exógeno en el pronúcleo de cigotos, así como los vectores retrovirales que integran el transgen al infectar las células receptoras. Más tarde se desarrolló la mutación dirigida mediante la recombinación homóloga en células embrionarias, las cuales son utilizadas para la clonación por transferencia nuclear o para la producción de quimeras.

En el presente se producen diferentes cepas de ratones transgénicos, las cuales se obtienen por medio de entrecruzamientos. Así se obtienen individuos consanguíneos que aseguren que el transgen incorporado se encuentra libre de genes heterogéneos (> 99% con respecto al ratón fundador de la línea). Estos ratones han servido en especial como modelos para el estudio de enfermedades humanas, entre otras diabetes, artritis, Alzheimer, Parkinson y cáncer.

Ratones congénicos

Un método más para obtener cepas de ratones con características genéticas controladas es la introgresión de un *locus* de interés de una cepa donadora hacia una cepa receptora por cruzas entre ambas. El objetivo es que la cepa receptora tenga cada vez menos material genómico de la cepa donadora. Una cepa se considera congénica incipiente cuando se han realizado entre cinco y nueve ciclos de retrocruzas, y totalmente congénica después de 10 ciclos, por lo que la producción de estas cepas requiere un periodo de unos 3 a 5 años. Los ratones congénicos fueron creados en un inicio con la intención de entender el papel de la genética y sus implicaciones en trasplantes, por lo que las cepas pertenecían sobre todo a los complejos mayor y menor de histocompatibilidad. En la actualidad también sirven para realizar mapeos genéticos y como modelos para estudiar los mecanismos de diferentes enfermedades de origen genético.

Ratones singénicos

El término singénico se refiere a un individuo que tiene el mismo genotipo que otro como resultado de cruzamientos endogámicos, aunque debe tenerse presente que la similitud nunca alcanza 100%. El uso de animales singénicos tiene grandes ventajas en la realización de estudios experimentales en investigaciones biológicas, ya que permite evaluar el efecto de los tratamientos al excluir las variaciones atribuibles a las diferencias genéticas entre los individuos bajo estudio. En el caso de los ratones, las diversas cepas generadas tienen varios usos de acuerdo con su genotipo y fenotipo. Destacan Balb/c, C57, DBA/1 y DBA/2, utilizados con diversos fines en investigación (Tabla B-1).

Tabla B-1. Cepas más comunes de ratones singénicos

Cepa	Características	Usos	Imagen
Balb/c	• Color albino. • Resistente a encefalopatía autoinmune experimental. • Es el más utilizado en investigación.	• Producción de anticuerpos monoclonales. • Desarrollo de hibridomas. • Estudios de enfermedades infecciosas, toxicología, farmacología, envejecimiento y teratología. • Multipropósito.	
C57	• Color café oscuro cercano al negro. • Baja incidencia de tumores.	• Estudios de adicciones, obesidad asociada a la dieta, diabetes, inmunología, genética, neurobiología, biología cardiovascular y biología del desarrollo. • Producción de transgénicos y *knockout*.	
DBA/1	• Color café claro, no agutí. • Alta incidencia de tumores mamarios.	• Modelo para estudios de inmunología e inflamación, tales como artritis reumatoide y otras enfermedades asociadas a alteraciones de la respuesta inmunológica.	
DBA/2	• Color café claro, no agutí. • Susceptible a pérdida de audición y convulsiones audiogénicas. • Baja susceptibilidad a lesiones arterioescleróticas.	• Estudios de neurobiología, pérdida de audición progresiva y biología cardiovascular y glaucoma hereditario. • Estudios de investigación neurosensorial.	

booksmedicos.org

Resumen

En el presente capítulo se hace una revisión de las metodologías fundamentadas en la interacción antígeno-anticuerpo comúnmente utilizadas por los laboratorios. La primera parte se enfoca en las técnicas que se utilizan como métodos de diagnóstico que incluyen: radioinmunoensayo para la detección de antígenos o anticuerpos que se encuentran en concentraciones muy bajas en extractos crudos; aislamiento de subpoblaciones celulares por medio de anticuerpos acoplados a perlas magnéticas; inmunofluorescencia que es la base para la detección de la interacción entre un antígeno y un anticuerpo por medio de una señal fluorescente utilizada en otras pruebas como inmunohistoquímica y citometría de flujo, las cuales también se describen; Western blot que permite detectar de manera directa o indirecta antígenos presentes en una muestra compleja previamente separados por electroforesis; ELISA con sus tres variantes principales que son directo, indirecto y sándwich; y el ELISPOT que permite detectar antígenos producidos por un tipo celular determinado. En la segunda parte se revisan los mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales, tales como citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y apoptosis. La tercera parte del capítulo trata sobre métodos para evaluar la expresión genética, que incluye a los microarreglos que se utilizan para detectar la regulación de los genes de una célula dependiendo de las condiciones ambientales y su grado de maduración celular; se incluye también una revisión acerca de animales modificados genéticamente como los ratones *knockout*, a los cuales se les suprime un gen funcional para evidenciar su papel en las funciones del organismo; ratones transgénicos a los cuales se les ha insertado material genético de otro organismo y que se utilizan principalmente como modelos animales en la investigación médica; ratones congénicos cuyas cepas se utilizan, entre otras aplicaciones, para el entendimiento de los complejos mayor y menor de histocompatibilidad; y los ratones singénicos, que tienen entre sí el mismo genotipo y que sirven para evaluar el efecto de tratamientos excluyendo las variaciones atribuidas a diferencias genéticas entre individuos. Por último se incluye un compendio acerca de los métodos experimentales que se utilizan en la caracterización de anticuerpos monoclonales recombinantes utilizados como principios activos en medicamentos, a través de la evaluación de sus propiedades fisicoquímicas y su estructura tridimensional mediante las técnicas analíticas más avanzadas hasta el momento.

Lecturas sugeridas

Beck A, Diemer H, Ayoub D, Debaene F, Wagner-Rousset E, Carapito C, *et al*. Analytical characterization of biosimilar antibodies and Fc-Fusion proteins. *Trends in Analytical Chemistry*. 2013; 48:81-95.

Borrebaek CA. Antibodies in diagnostics –from immunoassays to protein chips. *Immunology Today*. 2000; 21(8):379-382.

Legrand N, Weijer K, Spits H. Experimental models to study development and function of the human immune system in vivo. *The Journal of Immunology*. 2006; 176:2053-2058.

Miranda-Hernández MP, López-Morales CA, Ramírez-Ibañez ND, Piña-Lara N, Pérez NO, Molina-Pérez A, et al. Assessment of physicochemical properties of rituximab related to its immunomodulatory activity. *Journal of Immunology Research*. 2015; Article ID 910763.

Murphy K, Travers P, Walport M. *Inmunología de Janeway*. 7ª ed. México: McGraw-Hill; 2009.

booksmedicos.org

Apéndice B

Listado "*Cluster of Differentiation*"

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD1a	T6, Leu6, R4	+	+	+		+					Proteína presentadora de antígenos (lípidos y glicolípidos)	P06126	
CD1b		+	+	+		+					Proteína presentadora de antígenos (lípidos y glicolípidos)	P29016	
CD1c		+	+	+		+					Proteína presentadora de antígenos (lípidos y glicolípidos)	P29017	
CD1d	R3G1	+	+			+					Proteína presentadora de antígenos (glicolípidos)	P15813	
CD1e	R2G1; proteína de superficie de células T asociada a membrana					+					Proteína presentadora de antígenos (lípidos y glicolípidos)	P15812	
CD2	T11, LFA-2; Leu5; SRBC	+	+		+						Molécula de adhesión, se une a CD58 (LFA-3); participa en la activación de linfocitos T.	P06729	
CD3	T3; Leu-4	+									Complejo proteico que media la transducción de señales por el TCR (receptor de células T); expresión del TCR	P09693	
CD3γ	T3G, CD3g	+									Componente del complejo CD3/TCR que media la transducción de la señal por el TCR	P09693	
CD3δ	T3, CD3d	+									Componente del complejo CD3/TCR que media la transducción de la señal por el TCR	P04234	OMIM: 608971 Inmunodeficiencia Severa Combinada autosómica recesiva T(-), B(+), NK(+) OMIM: 615617 Inmunodeficiencia 19
CD3ε	CD3E, T3E; TCRE	+									Componente del complejo CD3/TCR que media la transducción de la señal por el TCR	P07766	OMIM: 615615 Inmunodeficiencia 18

booksmedicos.org

CLASIFICA-CIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD4	T4; Leu-3	+		+			+				Proteína accesoria para la interacción entre el TCR y las moléculas MHC II, puede regular la activación de linfocitos T, co-rreceptor para la proteína gp120 del HIV.	P01730	
CD5	T1, Leu1, Ly-1	+	+								Receptor que regula la proliferación de linfocitos T	P06127	
CD6	T12, TP120	+	+								Molécula involucrada en la adhesión celular; une CD166.	P30203	
CD7	GP40, TP41	+			+			+			Se desconoce su función; se usa como marcador para leucemia de linfocitos T	P09564	
CD8a	T8, Leu-2	+			+						Correceptor para moléculas MHC clase I con dominios -3, se cree juega un papel importante en el proceso de muerte celular mediada por linfocitos T	P01732	OMIM: 608957 Deficiencia Familiar de CD8
CD8b	T8, Leu-2	+									Se cree juega un papel importante en el proceso de muerte celular mediada por linfocitos T	P10966	
CD9	5H9, antígeno leucocitario MIC 3, MRP-1	+	+	+			+			+	Involucrada en la migración y agregación plaquetaria; involucrada en la adhesión y movilidad celular y metastasis.	P21926	
CD10	CALLA (antígeno común de anemia linfocítica aguda); NEP (endopeptidasa neutra); Metaloendopeptidasa			+			+				Escinde péptidos inflamatorios y vasoactivos como angiotensina-1, sustancia P; degrada el factor natriurético atrial	P08473	
CD11a	Integrina alfa-L Cadena α de LFA-1	+	+	+	+		+				Receptor de ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 e ICAM-4; participa en la interacción de leucocitos con el endotelio, citotoxicidad mediada por linfocitos T.	P20701	
CD11b	Integrina alfa-M; Glicoproteína MAC-1 subunidad α; CR3-α MO1	+	+	+	+	+	+				Adhesión de monocitos, macrófagos y granulocitos al endotelio, media la fagocitosis de partículas opsonizadas. Idéntico a CR-3 el receptor para iC3b de la cascada del complemento.	P11215	OMIM: 609939 Lupus Eritematoso Sistémico 6 (SLEB6)
CD11c	Integrina alfa-X Leu M5 Receptor de adhesión leucocitaria p150,95	+	+	+	+	+	+				Receptor para fibrinógeno, reconoce la secuencia G-P-R. Media la interacción celular durante la respuesta inflamatoria. Importante en la adhesión de monocitos y la quimiotaxis.	P20702	
CD11d	Integrina alfa-D ADB2 Leucointegrina alfa D			+							Receptor de ICAM-3 y VCAM-1; se cree participa en la fagocitosis de patógenos transmitidos vía sanguínea y eritrocitos envejecidos	Q13349	
CD13	Aminopeptidasa N AP-M gp150	+		+			+	+			Escinde antígenos peptídicos unidos a moléculas MHC clase II. Marcador para Leucemia mieloide aguda, juega un papel en la invasión de tumores. Receptor para coronavirus 229E (HCoV-229E); media la infección por citomegalovirus (HCMV).	P14144	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD14	Antígeno de diferenciación de monocitos			+			+				Junto con LBP, Se une al LPS y al complejo MD-2/TLR4, de esta manera media la respuesta inmunológica innata a LPS; conduce a la activación de NF-▯-B, la secreción de citocinas y a la respuesta inflamatoria.	P08571	
CD15				+			+	+					
CD16a	Fc▯RIII-alfa; FcR-10	+		+	+	+	+				Receptor para la fracción Fc de IgG; mediador en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y en la fagocitosis	P08637	OMIM: 615707 Inmunodeficiencia 20
CD16b	Fc▯RIII-beta; FcR-10						+				Receptor para la fracción Fc de IgG; receptor de baja afinidad; sirve como trampa de complejos inmunes en circulación periférica que no activan neutrófilos	P075015	
CD18	Integrina-beta-2; receptor de complemento C3 subunidad beta; cadena beta de la familia LFA-1	+	+	+	+	+	+			+	Receptor para ICAM 1, ICAM 2, ICAM 3 e ICAM 4; receptor para el fragmento iC3b del Complemento ; reconoce secuencias peptídicas del fibrinógeno; dispara la transmigración de neutrofilos urante el daño pulmonar	P05107	OMIM:116920 Deficiencia de Adhesión Leucocitaria tipo 1 (LAD)
CD19	B4; Leu-12		+			+		+			Forma un complejo con el receptor de antígeno de linfocitos B para disminuir el umbral de la estimulación antigénica dependiente de receptores	P15391	OMIM: 613493 Inmunodeficiencia común Variable 3 (CVID3)
CD20	B1; Bp35; Leu-16	+	+								Se piensa que puede estar involucrado en los procesos de regulación, proliferación y acivación de los linfocitos B	P11386	OMIM: 613495 Inmunodeficiencia común Variable 5 (CVID 5)
CD21	Receptor del complemento C3d; CR2	+	+			+		+			Receptor para el fragmento C3Dd del complemento; receptor para el virus de Epstein-Barr (EBV); participa en la activación de los linfocitos B	P20023	OMIM: 610927 Lupus eritematoso sistémico OMIM 614699 Inmunodeficiencia común Variable 7 (CVID7)
CD22	BL-CAM; Siglec-2; Leu-14		+					+			Media interacciones entre linfocitos B; se une a glicoproteíns sialisadas, entre ellas el CD45; modula la señalización de linfocitos B	P20273	
CD23	BLAST-2; Fc-epsilon-RII; receptor para la IgE de baja afinidad	+	+	+		+	+			+	Receptor de baja afinidad para IgE y CR2/CD21; juega un papel en la regulación de la producción de IgE y la diferenciación de los linfocitos B.	P06734	
CD24	Traductor de señal CD24		+				+				Modula la respuesta de activación de linfocitos B; promueve la proliferación antígeno-dependiente de linfocitos B y evita su diferenciación a células plasmáticas.	P25063	OMIM: 126200 Esclerosis múltiple
CD25	Receptor para IL-2 subunidad alfa; IL-2RA, antígeno TAC; p55	+	+	+	+						Receptor de la IL-2	P01589	OMIM: 601942 Diabetes mellitus dependiente de insulina

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD27	Receptor CD27L; T14	+	+		+						Receptor para CD70/CD27L; puede jugar un papel en la supervicencia de los linfocitos T activados; así como en los procesos de apoptosis en asociación con SIVA1.	P26842	OMIM: 615122 Síndrome linfoproliferativo 2
CD28	TP44; glicoproteína de superficie específica de linfocitos T	+									Activación de linfocitos T; induce la proliferación celular, producción de citocinas y promueve la supervivencia de linfocitos T.	P10747	
CD29	Integrina-beta-1; receptor de fibronectina subunidad beta; GPIIA; VLA-4 subunidad beta	+	+	+	+	+	+	+		+	Molécula de adhesión	P05556	
CD30	Receptor CD30L; antígeno Ki-1;	+	+	+	+			+			Receptor para TNFSF8/CD30L; juega un papel en la regulación del crecimiento celular y la transformación de linfoblastos activados; regula la expresión génica a través de la activación del NF-kappa-B.	P28908	
CD31	PECAM-1; EndoCAM; GPIIA	+	+	+	+		+			+	Molécula de adhesión necesaria para la migración transendotelial de los leucitos durante la inflamación.	P16284	
CD32a	Fc-gamma-RIIa; CDw32; FcRII-a		+	+			+			+	Se une a la región Fc de la IgG e inicia la respuesta celular contra patógenos y antígenos solubles; promueve la fagocitosis de antígenos opsonizados.	P12318	
CD32b	Fc-gamma-RIIb; CDw32; FcRII-b	+	+	+			+			+	Receptor para la región Fc de IgG; regula procesos de fagocitosis de complejos inmunes y la producción de anticuerpos;	P31994	OMIM: 152700 Lupus eritematoso sistémico
CD32c	Fc-gamma-RIIc; CDw32; FcRII-c				+		+				Receptor para la región Fc de IgG; regula procesos de fagocitosis de complejos inmunes y la producción de anticuerpos;	P31995	
CD33	Siglec-3; antígeno de superficie de células miolides CD33			+		+	+	+			Media las unión celular dependiente de acido siálico.	P20138	
CD34	Antígeno progenitor de células hematopoyéticas 1; gp105-120							+			Posible molécula de adhesión, participa en la hematopoyesis temprana mediando la unión de las células madre a la matriz extracelular de la médula ósea.	P28906	
CD35	Receptor de complemeto tipo 1; C3b/C4b	+	+	+		+	+		+		Media la unión celular de partículas y complejos inmunes que activan el complemento	P17927	
CD36	FAT; GPIIIb; antígeno de diferenciacion de leucocitos; GPIV			+		+		+	+	+	Receptor scavenger; promotor de la inflamación como correceptor del heterodímero TLR4-TLR6 en monocitos y macrófagos	P16671	OMIM: 608404 Deficiencia de glicoproteína IV plaquetaria
CD40	Bp50; CD40L		+	+		+		+			Receptor para TNFSF5/CD40L; traduce señales de activación para macrófagos y linfocitos B que llevan a la secreción de anticuerpos	P25942	OMIM: 606843 Inmunodeficiencia con hiper-IgM 3

booksmedicos.org

CLASIFICA-CIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD41	Integrina alfa-IIb; GPIIb;							+		+	Integrina alfa-2b/beta3;participa en la agregación plaquetaria	P08514	OMIM: 273800 Tromboastenia de Glanzmann
CD43	Leucosialina; GALGP	+		+	+		+	+		+	Es una de las principales glicoproteína de timocitos y linfocitos T; participa en la regulación negativa de la respuesta inmunológica adaptativa	P16150	
CD44	CDw44; ECM-RIII; GP90; antígeno Hermes	+	+	+	+		+		+		Receptor para el acido hialurónico, media las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular; involucrada en la activación, recirculación y homing de los linfocitos así como en la hematopoyesis.	P16070	
CD45	Antígeno común leucocitario (LCA); T200	+	+	+	+	+	+	+			Receptor para la tirosina fosfatasa; actúa como regulador positivo de la activación de linfocitos T .	P08575	OMIM: 608971 Inmunodeficiencia combinada severa autosómica recesiva de células T(-)/B(+)/NK(+) OMIM: 126200 Esclerosis múltiple
CD46	Proteína cofactor de membrana (MCP); TLX;	+	+	+	+		+			+	Cofactor del factor I del complemento; regula la activación del complemento; actúa como factor coestimulante de los linfocitos T que induce la diferenciación linfocitos T CD4+ a linfocitos T reguladores.	P15529	OMIM: 612922 Síndrome urémico hemolítico atípico 2
CD47	Antígeno de superficie de leucocitos; IAP; proteína MER6	+	+	+	+		+		+	+	Molécula de adhesión; traducción de señales	Q08722	
CD48	Marcador de activación de linfocitos B BLAST-1; antígeno de superficie BCM-1; SLAMF-2	+	+	+	+	+		+			Ligando de CD2; facilita la interacción entre los linfocitos activados; participa en la regulación de la activación de linfocitos T	P09326	
CD49a	Integrina alfa-1; VLA-1	+		+	+						Integrina alfa-1/beta-1; receptor de colágeno y laminina; involucrado en la regulación negativa en el crecimiento celular estimulado por EGF.	P56199	
CD49b	Integrina alfa-2; receptor de colágeno; GPIa; VLA-2 subunidad alfa	+	+	+	+			+		+	Integrina alfa-2/beta-1; receptor de colágeno y laminina; adhesión de células a la matriz extracelular	P17301	
CD49c	Integrina alfa-3; FRP-2; galactoproteína B3	+	+	+							Receptor para fibronectina, laminina y colágeno; adhesión celular	P26006	OMIM: 614748 Enfermedad pulmonar intersticial , síndrome nefrótico y epidermólisis bullosa congénitos

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD49d	Integrina alfa-4; VLA-4 subunidad alfa	+	+	+	+	+		+			Receptor para fibronectina; receptor para VCAM-1 y MadCAM-1; adhesión celular.	P13612	
CD49e	Integrina alfa-5; VLA-5; receptor para fibronectina subunidad alfa	+		+	+	+		+	+		Receptor para fibronectina y fibrinógeno; adhesión celular	P08648	
CD49f	Integrina alfa-6; VLA-6	+		+				+		+	Receptor para laminina; adhesión celular	P23229	OMIM: 226730 Epidermolisis bullosa letal con atresia pilórica (EB-PA)
CD50	ICAM-3; CDw50; ICAM-R	+	+	+	+		+	+			Ligando para LFA-1; adhesión celular	P32942	
CD51	Integrina alfa-5; receptor para vitronectina subunida alfa			+						+	Receptor para vitronectina, fibronectina, fibrinógeno, laminina, metaloproteínasa 2 de matriz	P06756	
CD54	ICAM-1	+	+	+							Ligando para LFA-1; adhesión celular; receptor para rinovirus	P05362	
CD55	Factor acelerante de degradación del complemento (DAF)	+	+	+	+		+	+	+	+	Regula la activación del complemento, reconoce a C4b y C3b3	P08174	
CD58	Antígeno asociado a la función del linfocito 3 (LFA-3); Ag3	+	+	+	+	+	+		+		Ligando de CD2	P19256	
CD59	Glicoproteína CD59; antígeno 1F5; HRF-20; MAC-IP; inhibidor de membrana de la lisis reactiva (MIRL)	+		+	+		+		+		Inhibe la acción del complejo de ataque a la membrana (MAC), a través de la unión a C8 o C9	P13987	OMIM: 612300 Anemia hemolítica mediada por CD59 con o sin polineuropatía. (HACD59)
CD61	Glicoproteína IIIa (GPIIIa), Integrina β3 (ITGB3)			+						+	Participa en la adhesión celular	P05106	OMIM: 273800 Tromboastenia de Glanzmann (GT) OMIM: 187800 Trastorno hereditario de la función plaquetaria (BDPLT16) OMIM: 173470 Participa en la Trombocitopenia aloinmune neonatal (NAIT)
CD62E	Selectina E (SELE); molécula 1 de adhesión de leucocitos a endotelio (ELAM-1); LECAM-2										Inmunoadhesión celular.	P16581	OMIM: 145500 Hipertensión esencial.

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD62L	Selectina L (SELL); molécula 1 de adhesión celular (LAM-1), LECAM-1, MEL-14, Leu8, TQ1	+	+	+	+		+				Adhesión celular. Promueve la inmovilización inicial y el rodamiento de los leucocitos en el endotelio.	P14151	
CD62P	Selectina P (SELP); molécula 3 de adhesión celular de leucocitos a endotelio (LECAM3); GMP-140; PADGEM									+	Inmunoadhesión celular. Regula la interacción de células endoteliales activadas con leucocitos y el rodamiento rápido de leucocitos sobre las superficies vasculares durante los primeros pasos de la inflamación. Es un receptor dependiente de Ca^{2+} para los grupos sanguíneos de Lewis.	P16109	OMIM:601367 Ictus isquémico (ISCHSTR) OMIM: 147050 Respuesta atópica a IgE (IGER)
CD63	Proteína 3 de membrana asociada a lisosomas (LAMP-3); LIMP; gp55; NGA; ME491; OMA81H; TSPAN30	+	+	+	+		+			+	Interviene en la adhesión celular al regular a SELP. Regula eventos de transducción de señales que intervienen en la regulación del desarrollo, la activación, el crecimiento y la motilidad celular. Es esencial para el desarrollo y maduración de melanocitos	P08962	OMIM: *155740 Antígeno asociado a melanomas (MLA1)
CD64	Receptor 1 para Fcγ de alta afinidad (FcγRI); FcγRIA; FCRI; CD64A; IGFR			+			+	+			Involucrado en la respuesta inmunológica innata y adaptativa.	P12314	
CD66a	Molécula de adhesión 1 relacionada con antígeno carcinoembriónico (CEACAM1); glicoproteína biliar 1 (BGP1); CD66; NCA-160						+				Involucrada en adhesión celular, migración, unión a patógenos, activación de vías de señalización, diferenciación y disposición de tejido de estructura tridimensional, angiogénesis, apoptosis, supresión de tumores, metástasis, y modulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas.	P13688	
CD66b	Antígeno carcinoembrionario (CGM6); NCA-95, CEACAM8; CD67						+				Se piensa que está involucrada en la adhesión celular	P31997	
CD66c	Normal cross-reacting antigen (NCA); NCA-50/90; CEAL; CEACAM6						+				Involucrada en adhesión celular. Es ampliamente utilizada como marcador tumoral en inmunoensayos séricos para la determinación de carcinomas.	P40199	
CD66d	Antígeno carcinoembrionario (CGM1); CEA; CEACAM3; W264; W282						+				Es utilizada por diversas bacterias patógenas para unirse e invadir la célula del hospedero. Dirige la fagocitosis de diversas especies de bacterias. Es responsable de la estimulación de RAC1, por lo que se piensa que tiene un papel importante en el control de patógenos específicos del humano mediante la inmunidad innata.	P40198	
CD66e	Antígeno carcinoembrionario (CEA); CEACAM5										Adhesión cellular y señalización intracelular.	P06731	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD66f	Glicoproteína β1 específica del embarazo (PSBG1); B1G1; DHFRP2; PSGGA, PSGIIA; SP1; PSG95; FL-NCA-1/2										Inmunoregulador, protege feto del sistema inmunológico materno. Principal producto de sinciciotrofoblasto,	P11464	
CD68	Glicoporteína 110 (gp110); Macrosialin, SCARD1; LAMP4; SCARD1	+	+	+		+	+	+			Podría participar en las actividades fagocíticas de los macrófagos de tejido, tanto en el metabolismo lisosomal intracelular como en las interacciones célula-célula y célula-patógeno.	P34810	
CD69	Molécula inductor de activación (AIM); EA 1; MLR3; gp34/28; VEA; CLEC2C; BL-AP26	+	+	+	+		+			+	Proliferación de linfocitos. Puede actuar como receptor de señal de transmisión en los linfocitos, las células NK, y plaquetas.	Q07108	
CD70	Miembro 7 de la superfamlia de ligandos para el factor de necrosis tumoral (TNFSF7); ligando para CD27 (CD27L); CD27LG	+	+								Se une a CD27. Interviene en la activación de linfocitos T y B. induce la proliferación de linfocitos T coestimulados y potencia la generación de linfocitos T citotóxicos. También se ha reportado que regula la función citotóxica de células NK y la síntesis de inmunoglobulinas.	P32970	
CD71	Receptor 1 de transferrina (TFR1); TFRC; T9; TFR; TRFR; p90							+			Regula la captación de los complejos de transferrina-hierro.	P02786	
CD72	LYB2; Ly-19.2; Ly-32.2		+	+				+			Proliferación y diferenciación de linfocitos B.	P21854	
CD73	Ecto-5'-nuclotidasa (NT5E); E5NT; NT5; NTE; eN; eNT	+	+			+		+			Proteína que cataliza la conversión de nucleótidos extracelulares a nucleósidos permeables. Es utilizada para determinar la diferenciación de linfocitos.	P21589	OMIM:211800 Calcificación de las articulaciones y arterias (CALJA)
CD74	Cadena ⊠ del antígeno de histocompatibilidad HLA clase II (HLADG); DHLAG; II; Ia-γ; p33	+	+	+		+					Procesamiento y presentación de antígenos de clase II del MHC. Es receptor para el factor inhibitorio de la migración de macrófagos (MIF). También interactúa con la proteína precursora amiloide (APP).	P04233	
CD75	β-galactosido-α-2,6-sialiltransferasa 1 (SIAT1); ST6GAL1; MGC48859; ST6GALL; ST6N; ST6		+	+					+		Proteína de membrana que cataliza la transferencia de CMP-ácido siálico a sustratos con galactosa. Involucrada en la maduración de linfocitos B.	P15907	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD75S	Sialiltransferasa 10 (SIAT10); ST3GALVI; ST3GAL6	+	+	+			+		+	+	Diferenciación y reconocimiento celular. Contribuye a la formación de ligandos de selectina y sialil-Lewis X, un carbohidrato importante en el reconocimiento celular y grupo sanguíneo antigénico.	Q9Y274	
CD77	Lactosilceramida 4-α-galactosiltransferasa (A14GALT); A4GALT1; Gb3S; P1PK; CTH/ Gb3A4GALT1		+								Puede participar en la señalización de la apoptosis. Es necesaria para la biosíntesis del antigeno Pk del sistema sanguíneo P. necesaria para la síntesis del receptor para verotoxinas bacterianas.	Q9NPC4	OMIM: 111400 Sistema sanguíneo P
CD79a	Immunoglobulina α asociada (IGA); MB-1		+								Junto con CD79b puede iniciar la cascada de transducción de señales al unirse el antígeno con el complejo antigénico BCR. Es necesaria para la expresión del BCR en la superficie y para una eficiente diferenciación de células B inmaduras.	P11912	OMIM: 613501 Agammaglobulinemia 3 (AGM3)
CD79b	Inmunoglobulina β asociada (IGB); B29		+								Requerido para la iniciación de la transducción de señales por la unión del antígeno con el complejo antigénico BCR.	P40259	OMIM: 612692 Agammaglobulinemia 6 (AGM8)
CD80	Antígeno de activación B7 (B7); BB1; B7-1; B7.1; LAB7; CD28LG; CD28LG1	+	+	+		+					Induce la proliferación de células T y la producción de citosinas. Involucrada en la coestimulación de la señal esencial para la activación de linfocitos T.	P33681	
CD81	Tetraspanina 28 (TSPAN-28); S5.7; CVID6; TAPA1	+	+	+	+	+		+			Adhesión celular. Involucrado en la regulación del crecimiento de linfoma. Promueve la fusión de las células musculares y de soporte para mantener el miotubo. Puede estar implicada en la transducción de señales.	P60033	OMIM: 613496 Inmunodeficiencia común variable 6; (CVID6)
CD82	Tetraspanina 27 (TSPAN-27); R2; 4F9; C33; IA4; ST6; GR15; KAI1; SAR2	+	+	+	+		+	+		+	Se asocia con CD4 o CD8 y produce una señal coestimuladora para la vía TCR/CD3.	P27701	OMIM: 176807 Cáncer de próstata
CD83	Proteína de superficie HB15 (HB15); BL11		+			+					Presentación de antígenos y estimulación inmunitaria.	Q01151	
CD84	Molécula 5 de activación de la señal linfocítica (SLAMF5); LY9B; p75; GR6; hly9-β; hCD84; mCD84	+	+	+	+	+				+	Adhesión celular y regulación de señalización de receptores.	Q9UIB8	
CD85A	Miembro 3 de la subfamilia B de receptores tipo inmunoglobulina de leucocitos (LIR3); ILT5; HL9, LILRB3; PIRB; LILRA6	+	+	+		+	+	+			Regulación de la respuesta inmunológica. Puede actuar como receptor para antígenos del MHC clase I. Regula negativamente la activación de células B. Se cree que regula la respuesta inflamatoria y cititóxica para ayudar a la concentración de la respuesta inmunológica y limitar la autoreactividad.	O75022	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD85C	Miembro 5 de la subfamilia B de receptores tipo inmunoglobulina de leucocitos (LILRB5); LIR8			+	+						Regulación negative de la respuesta inmune. Puede actuar como receptor para antígenos del MHC clase I.	O75023	
CD85D	Miembro 2 de la subfamilia B de receptores tipo inmunoglobulina de leucocitos (LILRB2); ILT4, LIR2; MIR10; MIR-10		+	+		+	+				Regulación negativa de la respuesta inmunológica. Junto con CD98A, puede actuar como receptor para antígenos del MHC clase I. Se cree que regula la respuesta inflamatoria y cititóxica para ayudar a la concentración de la respuesta inmunológica y limitar la autoreactividad.	Q8N423	
CD85E	Miembro 3 de la subfamilia A de receptores tipo inmunoglobulina de leucocitos (LILRA3); HM31; HM43; ILT6; LIR-4		+	+	+	+					Receptor soluble para antígenos del MHC clase I. su une con alta afinidad a la superficie de los monocitos, lo que genera la detiene la producción de TNF-α por monocitos inducida por LPS.	Q8N6C8	
CD85F	Miembro 5 de la subfamilia A de receptores tipo inmunoglobulina de leucocitos; LIR9;ILT11; LIR-9; ILT-11; LILRB7			+							Involucrado en la activación de la respuesta inmunológica innata	A6NI73	
CD85G	Miembro 4 de la subfamilia A de receptores tipo inmunoglobulina de leucocitos (LILRA4); ILT7			+		+	+				Activación de eosinófilos y a la liberación de RNASE2, IL4 y leucotrieno C4. Puede actuar como receptor para antígenos del MHC clase I.	P59901	
CD85H	Miembro 2 de la subfamilia A de receptores tipo inmunoglobulina de leucocitos (LILRA2); ILT1; LIR7	+	+	+	+	+					Inhibe la diferenciación y la presentación de antígenos de las células dendríticas, suprime la respuesta inmunológica innata.	Q8N149	
CD85I	Miembro 1 de la subfamilia A de receptores tipo inmunoglobulina de leucocitos (LILRA1); LIR6		+	+							Contribuye a la regulación de la respuesta inmunológica. Puede actuar como receptor para antígenos del MHC clase I.	O75019	
CD85J*	Miembro 1 de la subfamilia B de receptores tipo inmunoglobulina de leucocitos (LILRB1); ILT2; LIR1; MIR7	+	+	+	+	+					Inhibe la estimulación de la respuesta inmunológica al disminuir la citotoxicidad de células NK y linfocitos T mediante unión a ligando. Receptor para antígenos de MHC de clase I.	Q8NHL6	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD85K*	Miembro 4 de la subfamilia B de receptores tipo inmunoglobulina de leucocitos (LILRB4); ILT3; LIR5 HM18; LILRB5		+	+	+	+					Regulación negativa de la respuesta inmunológica. Puede inhibir la captura y presentación de antígenos. Interfiere con la señalización por TNFRSF5 y NF-κ-B. Inhibe la fosforilación de proteínas mediada por receptores y la movilización de Ca^{2+} intracelular. Se cree que regula las respuestas inflamatorias y citotoxicidad para ayudar a enfocar la respuesta inmunológica y limitar la autorreactividad.	Q8NHJ6	
CD86	Antígeno de activación B7-2; B70; LAB72; CD28LG2; MGC34413		+	+							Regula la activación de linfocitos T. Mediante su unión a CD28 funciona como una señal de coestimulación para la activación de linfocitos T. Al unirse a CD86 o CD152 (CTLA-4) regula negativamente la activación de linfocitos T.	P42081	
CD87	Receptor de superficie para el activador de urocinasa plasminógena (UPAR); PLAUR; URKR	+		+	+		+				Interviene en la localización y promoción de la formación de plasmina. Regula los efectos de activación de transducción de señales por proteólisis independiente de U-PA, que lo regula negativamente al escindirse en una forma inactiva.	Q03405	
CD88	Receptor 1 quimiotáctico para anafilatoxina C5a (C5aR); C5A; C5R1			+		+	+				Estimula la quimiotaxis, la liberación de enzimas granulares, la producción de aniones superóxidos y la liberación de Ca^{2+} intracelular.	P21730	
CD89	Receptor para la región Fc de la IgA; FCAR			+			+				Regula diversas funciones inmunológicas como la producción de citocinas, desencadena la fagocitosis y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.	P24071	
CD90	Glicoproteína membranal Thy-1 (Thy-1); CDw90							+			Puede participar en las interacciones célula-célula o célula-ligando durante la sinaptogénesis y otros eventos en el cerebro.	P04216	
CD91	Receptor de macroglobulina α-2 (A2MR); LRP1, α2M-R; APOER; APR; LRP; LRP1A; TGFBR5; IGFBP3R			+							Receptor endocítico involucrado en diversos procesos celulares como la fagocitosis de células apoptóticas, la señalización intracelular y la homeostasis de lípidos. Requerida para el desarrollo embrionario temprano. Es necesaria para la limpieza de A2M mediada por la proteína precursora amiloide secretada y el β-amiloide.	Q07954	
CD92	Proteína 1 transportadora de colina (CHTL1); CTL1; SLC44A1; RP11-287A8.1, p70; CDW92	+	+	+			+	+			Transportador de colina. Puede estar involucrado en la síntesis de membrana y en la producción de mielina.	Q8WWI5	
CD93	Receptor del componente del complemento C1q (C1QR1); GR11; CDw93; ECSM3; MXRA4; dJ737E23.1			+			+				Adhesión celular y limpieza de células apoptóticas	Q9NPY3	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD94	Miembro 1 de la subfamilia de receptores D de lectinas de células NK (KLRD1); Kp43				+						Regulación de la activación y adhesión de células NK. Interviene en el reconocimiento de moléculas HLA-E del MHC clase I por células NK y algunos linfocitos T citotóxicos.	Q13241	
CD95	Miembro 6 de la superfamilia de ligandos del TNF (TNFRSF6); FASLG; APO-1; CD95L; APT1LG1; APT1, FAS1; FASTM;FASL	+	+	+	+		+				Inducción de la apoptosis al unirse a TNFRSF6/FAS. Se ha reportado que activa NF-κB, MAPK3/ERK1, y MAPK8/JNK, y se ha relacionado con la transducción de señales en la proliferación de fibroblastos diploides normales y las células T.	P48023	OMIM: 601859 Síndrome autoinmune linfoproliferativo 1B (ALPS1B)
CD96	Proteína de superficie táctil de células T; TACTILE; MGC22596	+			+						Adhesión celular de linfocitos T y células NK activadas. Durante la última fase de la repuesta inmunológica. Puede estar involucrada en la presentación de antígenos.	P40200	OMIM: 211750 Síndrome C (CSYN)
CD97	TM7LN1; BL-KDD/F12	+	+	+	+	+	+				Interviene en la migración de leucocitos. Potencialmente involucrado en la adhesión celular, en el reclutamiento, activación y migración de leucocitos.	P48960	
CD98	SLC3A2; 4F2; MDU1; 4F2HC; 4T2HC; NACAE; CD98HC; FRP-1, RL-388	+	+	+	+		+			+	Transporte de aminoácidos y regulación de niveles de Ca^{2+} intracellular.	P08195	
CD99	Antígeno E2 MIC2; HBA71; MIC2X; MIC2Y; MSK5X	+	+	+	+			+	+	+	Involucrado en procesos de adhesión de células T y en la formación espontánea de rosetas con eritrocitos. Está involucrada migración de leucocitos, el transporte transmembranal de proteínas y la muerte de las células T por una vía independiente de caspasas.	P14209	
CD100	Semaforina-4D (SEMA4D); SEMAJ; coll-4; C9orf164; M-sema-G	+	+	+	+		+				Receptor para PLXN1B y PLXNB2 que participa en la señalización celular. Promueve la reorganización del citoesqueleto de actina y está involucrado en el crecimiento axonal durante el desarrollo del SNC.	Q92854	
CD101	IgSF2; Glicoproteìna de superficie celular V7; EWI-101	+		+		+	+				Inhibidor de la proliferación de linfocitos T inducido por CD3; inhibe la expresión de IL2RA en linfocitos T activados y la secreción de IL-2	Q93033	
CD102	ICAM-2 (Molécula de adhesión intercelular-2)	+	+	+							Ligando para LFA-1; media las interacciones de adhesión celular en la respuesta inmunológica antígeno-específica	P13598	
CD103	Integrina alfa-E; antígeno HLM-1	+									Receptor para la E-caderina; media la adhesión de los linfocitos T intra-epiteliales a la monocapa epitelial	P38570	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD104	Integrina beta-4; gp150							+			Receptor paa laminina; adhesión celular	P16144	OMIM 226730 Epidermolisis bullosa letal con atresia pilorica (EB-PA) OMIM: 226650 Epidermolisis bullosa benigna atrófica generalizada
CD106	VCAM-1; INCAM-100										Participa en la adhesión de los leucocitos al endotelio; interactúa con la integrina alfa-4/beta-1 mediando la adhesión y la traducción de señales	P19320	
CD108	Semaforina-7A; CDw108; Sema K1; antígeno de grupo sanguíneo JMH	+	+						+		Regula la migración celular; promueve la producción de citocinas proinflamatorias por monocitos y macrófagos; participa en la modulación de la inflamación y la respuesta inmunológica mediada por lincitos T	O75326	
CD114	Receptor G-CSF			+			+	+		+	Receptor para el factor estimulante de colonias de granulocitos (CSF3); esencial para la maduración de granulocitos.	Q99062	OMIM 162830 Neutrofilia hereditaria
CD115	Receptor CSF-1; proto-oncogen c-Fms			+				+			Receptor para el factor estimulante de colonias 1 (CSF1); esencial en la regulación de la supervivencia, proliferación y diferenciación de monocitos/macrófagos	P07333	OMIM Leucoencefalopatía Difusa hereditaria con esferoides (HDLS)
CD116	GM-CSF-R-alfa; CDw116			+		+	+				Traduce señales para la proliferación, diferenciación y activación de células hematopoyéticas	P15509	OMIM 300770 Disfunción del metabolismo del surfactante pulmonar 4
CD119	Receptor para interferón gamma-1 (IFN-GAMMA-R1)	+	+	+	+			+			RecEptor para el interferón gamma	P15260	OMIM: 209950 Inmunodeficiencia 27A OMIM: 615978 Inmunodeficiencia 27B
CD120a	Receptor 1 para el factor de necrosis tumoral (TNFR1) Receptor 1A para el factor de necrosis tumoral (TNFAR)	+	+	+	+	+	+				Puede regular la apoptosis. Contribuye a la inducción de los efectos no citocidas del TNF-α.	P19438	OMIM:142680 Síndrome periódico asociado al receptor del TNF-α (TRAPS) OMIM: 614810 Esclerosis múltiple
CD120b	Receptor 2 para el factor de necrosis tumoral (TNFR2) Receptor 1B para el factor de necrosis tumoral (TNFBR)	+	+	+	+	+	+				Recluta supresores apoptóticos que antagonizan la actividad del TNF-α. Regula la mayoría de los efectos metabólicos del TNF-α. La isoforma 2 bloquea al TNF-α e induce apoptosis.	P20333	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD121a	Receptor 1 de interleucina 1 (IL1R1) Receptor α de interleucina 1 (IL1RA)	+									Receptor para las citocinas IL-1α, IL-1β e IL-1RN, que inducen la respuesta inflamatoria. Forma un complejo con IL1RAP para generar el receptor de IL-1 que regula la activación dependiente de IL-1 de NFκB, MAPK y otras vías.	P14778	
CD121b	Receptor 2 para interleucina 1 (IL1R2) Receptor β para interleucina 1 (IL1RB)	+	+	+							Receptor señuelo para IL-1α e IL-1β que inhibe la actividad de estas citocinas. Regula la respuesta inflamatoria. También se une a la proteína agonista del receptor de IL-1.	P27930	
CD122	Subunidad β del receptor para interleucina 2 (IL2R) P70-75	+	+	+	+						Participa en la modulación de la endocitosis y la transducción de señales mitogénicas para IL-2.	P14784	
CD123	Subunidad α del receptor para interleucina 3 (IL3RA)					+	+	+			Interviene en el crecimiento y diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas.	P26951	
CD124	Subunidad α del receptor para interleucina 4 (IL4RA) Proteína de unión a interleucina 4 (IL4BP)	+	+	+				+			Receptor para IL-4 e IL-13, involucrado en la diferenciación de linfocitos Th2 y en la regulación de la producción de IgE, quimiocinas y mucosa en sitios de inflamación por alergias. Se une a la vía de JAK-STAT. La IL4R soluble (sIL4R) inhibe la proliferación celular mediada por IL4 y regula de forma positiva a IL5.	P24394	OMIM: 147050 Enfermedades atópicas (IGER)
CD125	Subunidad α del receptor para interleucina 5 (IL5RA)		+				+				Interacúa con la proteína de unión a sindecanos (Sintetina), la cual es requerida para regular la activación del factor de transcripción SOX4 por IL-5.	Q01344	
CD126	Subunidad α del receptor para interleucina 6 (IL6RA) Glicoproteína 80 (gp80)	+	+				+	+			Se une a IL-6 con baja afinidad sin traducir una señal. La señal de activación requiere de la asociación con CD130. La activación puede regular la respuesta inmunológica, reacciones de fase aguda y hematopoyesis.	P08887	
CD127	Subunidad α del receptor para interleucina 7 (IL7RA)	+		+			+	+			Receptor para IL-7 y la linfoproteína timica estromal (TSLP). Es clave para la recombinación V(D)J durante el desarrollo de linfocitos. Se ha visto que controla la accesibilidad del locus del TCR-γ por STAT5 y acetilación de histonas.	P16871	OMIM: 608971 Inmunodeficiencia combinada severa (T(-)B(+)NK(+) SCID) OMIM: 612595 Esclerosis múltiple tipo 3 (MS3)
CD128a	Receptor 1 para quimiocinas C-X-C (CXCR1) CD181 Receptor A de alta afinidad para interleucina 8 (IL8RA)	+		+			+				Quimiotaxis. Esta respuesta es mediada por proteínas G que activan un sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol-Ca2+.	P25024	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD129	Receptor para interleucina 9 (IL-9R)	+									Activación de diversas JAK cinasas y proteínas STAT para genera los efectos proliferativos y anti-apoptóticos de IL-9.El complejo funcional IL-9-receptor requiere del receptor γ de IL-2 (IL2RG) para generar su actividad.	Q01113	
CD130	Subunidad β del receptor para interleucina 6 (IL6RB) Transductor de señal de interleucina 6 (IL6ST)	+	+	+	+		+	+			Proteína transmembranal compartida por varias citocinas, como IL-6, factor neurotrófico ciliar (CNTF), factor inhibidor de la leucemia (LIF), y la oncostatina M (OSM). Se une al complejo citocina-receptor IL6/IL6R para activar el efecto de IL-6.	P40189	
CD131	Subunidad β del receptor común de citocinas (CSF2RB)			+			+	+			Subunidad β del receptor de alta afinidad para IL-3, IL-5 y GMCSF.	P32927	OMIM: 614370 Proteinosis alveolar pulmonar (PAP).
CD132	Subunidad γ del receptor común de citocinas Subunidad γ del receptor para interleucina 2 (IL2RG)	+	+	+	+		+				Subunidad común para los receptores de diversas interleucinas, como IL-2, IL -4, IL -7 e IL-21.	P31785	OMIM: 300400 Inmunodeficiencia severa combinada ligada al X (SCIDX1) OMIM: 312863 Inmunodeficiencia combinada ligada al X (CIDX)
CD133	Prominina 1 (PROM1)							+			Se piensa que tiene una función supresora de la diferenciación de células madre. Se localizada en protuberancias de la membrana de células madre adultas.	O43490	OMIM: 612095 Retinosis pigmentaria 41 (RP41) OMIM: 612657 Distrofia de conos y bastones 12 (CORD12) OMIM: 603786 Enfermedad de Stargardt (STGD4) OMIM: 608051 Distrofia muscular ocular (MCDR2)
CD134	Miembro 4 de la superfamilia de los receptores para TNF (TNFRSF4)	+									Activa a NFκB a través de su interacción con las proteínas adaptadoras TRAF2 y TRAF5. Puede suprimir la apoptosis.	P43489	OMIM: 615593 Inmunodeficiencia 16 (IMD16)
CD135	Receptor tipo tirosina-cinasa para FLT3 (FLT3) Tirosina-cinasa 1 de células madre (STK1)							+			Regula la diferenciación, proliferación y apoptosis de células hematopoyéticas en médula ósea.	P36888	OMIM: 601626 Leucemia mieloide aguda (AML) OMIM: 613065 Leucemia linfoblástica aguda (ALL)

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD136	Receptor de la proteína estimulante de macrófagos (MSPR) Proteína 8 Tirosina-cinasa (PTK8)			+							Regula varios procesos fisiológicos como quimiotaxis, fagocitosis, crecimiento y diferenciación celular.	Q04912	
CD137	Receptor 9 de la superfamilia para TNF (TN-FRSF9)	+	+	+							Contribuye a la expansión clonal, supervivencia y desarrollo de células T. Puede inducir la proliferación de monocitos periféricos y co-estimular a los linfocitos T.	Q07011	
CD138	Sindecán-1 (SYND1)		+					+			Participa en la proliferación celular, migración celular e interacciones célula-matriz a través de su receptor para proteínas de la matriz extracelular.	P18827	
CD141	Trombomodulina (TM) Fetomodulina			+			+			+	Receptor endotelial para trombina. La unión resulta en la activación de la proteína C, que degrada los factores de coagulación Va y VIIIa y reduce la cantidad de trombina generada.	P07204	OMIM: 614486 Trombofilia debida a defecto de trombomodulina (THPH12) OMIM: 612926 Síndrome urémico hemolítico atípico tipo 6 (AHUS6)
CD142	Factor tisular (TF) Tromboplastina Factor de coagulación III			+							Iniciador de la cascada de coagulación. Forma un complejo con el factor VII o VIIa y activa a los factores IX y X por proteólisis específica. Involucrado en la hemostasia.	P13726	
CD143	Enzima convertidora de angiotensina (ACE) Dipeptidil-carboxipeptidasa I (DCP1) Cininasa II			+							Esencial en el sistema renina-angiotensina. Involucrada en la catálisis de la conversión de angiotensina I a angiotensina II, lo que resulta en el incremento de la vasoconstricción. Puede activar a la bradicinina.	P12821	OMIM: 601367 Accidente cerebrovascular isquémico (ISCHSTR) OMIM: 267430 Disgenesia tubular renal (RTD) OMIM: 612624 Complicaciones microvasculares de diabetes (MVCD3) OMIM: 614519 Hemorragia intracerebral (ICH) OMIM: 104300 Enfermedad de Alzheimer (AD)
CD146	Glicoproteína MUC18 (MUC18) Molécula de adhesión celular de melanoma (MCAM)	+									Adhesión celular. Actúa en la cohesión de la monocapa endotelial en las uniones intercelulares en el tejido vascular. Receptor de superficie para la tirosin-fosfatasa de FYN y PTK2/FAK1, los que incrementa la concentración de Ca^{2+} intracelular.	P43121	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD147	Basigina (BSG) Factor estimulante de colagenasa derivado de tumor celular (TCSF)	+	+	+	+		+		+	+	Involucrada en la esperamatogénesis, implantación del embrión, formación de redes neuronales y progresión tumoral. Es importante para la orientación de los transportadores de monocarboxilato a la membrana plasmática. Estimula los fibroblastos adyacentes para producir metaloproteínasas de la matriz (MMPs).	P35613	
CD148	Receptor tipo tirosin-fosfatasa h (RPTP-eta) Receptor J para la proteína tirosin-fosfatasa (PTPRJ)	+	+	+	+	+	+			+	Regula de forma negativa la señalización de TCR. Puede regular al PDGFRB. Está involucrada en la regulación de procesos de adhesión, migración, proliferación, diferenciación y supervivencia celular. Regula la activación de plaquetas, trombosis y señalización de EGFR.	Q12913	
CD150	Molécula de señalización para la activación de linfocitos (SLAM)	+	+			+					Estimulación bidireccional de linfocitos T y linfocitos B.	Q13291	
CD151	Tetraspanina-24 (TSPAN24) Antígeno 3 de tetraspaninas de plaquetas y células endoteliales (PETA-3)							+		+	Involucrada en la adhesión celular y en la regulación del tráfico y función de integrinas. Esencial para el correcto montaje de las membranas basales glomerulares y tubulares en el riñón.	P48509	OMIM: 609057 Epidermólisis Bullosa (EA) pretibial con nefropatía y sordera.
CD152	Proteína 4 citotóxica de linfocito T (CTLA4)	+	+								Principal regulador negativo de linfocitos T	P16410	OMIM:152700 Lupus eritematoso sistémico (SLE) OMIM:601388 Diabetes mellitus, dependiente de insulina (IDDM12) OMIM:609755 Enfermedad celíaca (CELIAC3) OMIM: 140300 Tiroiditis de Hashimoto (HT)
CD153	Miembro 8 de la superfamilia de ligandos para TNF (TNFSF8)	+	+	+			+				Se une al TNFRSF8/CD30 e induce la proliferación de linfocitos T. En linfocitos B, es un regulador inhibitorio de clase de las inmunoglobulinas.	P32971	
CD154	Ligando a CD40 (CD40L) Proteína de activación relacionada a TNF (TRAP-1) Miembro 5 de la superfamilia de ligandos para TNF (TNFSF5)	+									Regula la proliferación de linfocitos B, la producción de IgE, y está implicado en el cambio de clase de inmunoglobulinas.	P29965	OMIM:308230 Síndrome de Inmunodeficiencia con hiper-IgM Tipo 1 (HIGM1)

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD155	Receptor para Poliovirus Proteína 5 tipo nectina (NECL5)			+	+						Regula la adhesión y las funciones efectoras de células NK. Receptor celular para Poliovirus en su primera etapa de replicación. Interviene en la regulación de la invasión celular y la migración.	P15151	
CD156a	Proteína 8 con dominios desintegrina-metaloproteína-sa (ADAM8)			+			+				Involucrado en la adhesión celular durante la neurodegeneración. Posiblemente involucrado en la extravasación de leucocitos.	P78325	
CD156b	Proteína 17 con dominios desintegrina-metaloproteína-sa (ADAM17)	+		+		+	+				Escinde al precursor de TNF-α unido a membrana hacia su forma madura soluble. Involucrada en la activación de la vía de señalización NOTCH. Responsable de la liberación proteolítica de diversas proteínas de superficie celular.	P78536	OMIM: 614328 Enfermedad inflamatoria intestinal y de la piel de inicio neonatal (NISBD)
CD156c	Proteína 10 con dominios desintegrina-metaloproteína-sa (ADAM10)			+							Escinde proteínas como TNF-α y cadherina-E. Responsable de la liberación proteolítica de diversas proteínas de la superficie celular. Controla el procesamiento proteolítico de NOTCH y regula la inhibición lateral durante la neurogénesis.	O14672	OMIM: 615537 acropigmentación reticulada de Kitamura (RAK) OMIM:615590 Enfermedad de Alzheimer (AD18)
CD157	Antígeno estromal de médula ósea (BST-1) ADP-ribosil ciclasa/ADP-ribosa cíclica hidrolasa 2		+	+		+	+	+			Contribuye a la liberación de calcio intracelular. Facilita el crecimiento de células pre-B.	Q10588	
CD158a	Receptor 2DL1 tipo inmunoglobulina para NK (KIR2DL1) Transcrito 1 asociado a NK (NKAT1)	+			+						Inhibe la activación de células NK a través de un motivo inhibidor inmune basado en tirosina (ITIM). Receptor en células NK para alelos HLA-C.	P43626	
CD158b1	Receptor 2DL2 tipo inmunoglobulina para NK (KIR2DL2) Transcrito 6 asociado a NK (NKAT6)	+			+						Inhibe la activación de células NK a través de un motivo inhibidor inmune basado en tirosina (ITIM). Receptor en células NK para alotipos HLA-Cw1, 3, 7 y 8.	P43627	
CD158b2	Receptor 2DL3 tipo inmunoglobulina para NK (KIR2DL3) Transcrito 2 asociado a NK (NKAT2)	+			+						Inhibe la activación de células NK a través de un motivo inhibidor inmune basado en tirosina (ITIM). Receptor en células NK para alelos HLA-C (HLA-Cw1, HLA-Cw3 and HLA-Cw7).	P43628	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD158d	Receptor 2DL4 tipo inmunoglobulina para NK (KIR2DL4) Receptor 103AS inhibidor de NK (KIR103AS)				+						Inhibe la activación de células NK a través de un motivo inhibidor inmune basado en tirosina (ITIM). Receptor en células NK para alelos HLA-C.	Q99706	
CD158e	Receptor 3DL1 tipo inmunoglobulina para NK (KIR3DL1) Transcrito 3 asociado a NK (NKAT3)	+			+						Inhibe la activación de células NK a través de un motivo inhibidor inmune basado en tirosina (ITIM), también puede asociarse con la proteína tirosina-cinasa TYRO. Receptor en células NK para alelos HLA-Bw4.	P43629	
CD158f	Receptor 2DL5A tipo inmunoglobulina para NK (KIR2DL5)	+			+						Inhibe la activación de células NK a través de un motivo inhibidor inmune basado en tirosina (ITIM). Receptor en células NK para alelos HLA-C.	Q8N109	
CD158g	Receptor 2DS5 tipo inmunoglobulina para NK (KIR2DS5) Transcrito 9 asociado a NK (NKAT9)	+			+						Se asocia con la proteína de unión tirosina-cinasa TYRO para desencadenar señales de activación. No inhibe a las células NK. Receptor en células NK para alelos HLA-C.	Q14953	
CD158h	Receptor 2DS1 tipo inmunoglobulina para NK (KIR2DS1)	+			+						Se asocia con la proteína de unión tirosina-cinasa TYRO para desencadenar señales de activación. No inhibe a las células NK. Receptor en células NK para alelos HLA-C.	Q14954	
CD158i	Receptor 2DS4 tipo inmunoglobulina para NK (KIR2DS4) Transcrito 8 asociado a NK (NKAT8)	+			+						Se asocia con la proteína de unión tirosina-cinasa TYRO para desencadenar señales de activación. No inhibe a las células NK. Receptor en células NK para alelos HLA-C.	P43632	
CD158j	Receptor 2DS2 tipo inmunoglobulina para NK (KIR2DS2) Transcrito 5 asociado a NK (NKAT5)	+			+						Se asociac con la proteína de unión tirosina-cinasa TYRO para desencadenar señales de activación. No inhibe a las células NK. Receptor en células NK para alelos HLA-C.	P43631	
CD158k	Receptor 3DL2 tipo inmunoglobulina para NK (KIR3DL2) Transcrito 4 asociado a NK (NKAT4)	+			+						Se asocia con la proteína de unión tirosina-cinasa TYRO para desencadenar señales de activación. No inhibe a las células NK. Receptor en células NK para alelos HLA-A.	P43630	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD159a	Proteína integral de membrana tipo I NKG2-A/NKG2-B (NKG2 –A/B)	+			+						Receptor para el reconocimiento de HLA-E del MCH clase I por parte de células NK y algunas células T citotóxicas.	P26715	
CD159c	Proteína integral de membrana tipo II-C (NKG2C)				+						Receptor para el reconocimiento de HLA-E del MCH clase I por parte de células NK y algunas células T citotóxicas.	P26717	
CD160	Receptor BY55 de células NK (BY55)	+			+						Receptor con una amplia especificidad para moléculas clásicas y no clásicas del MHC clase I.	O95971	
CD161	Miembro 1 de la de la subfamilia B de receptores tipo lectina de células NK (NKR-P1A) Proteína P1A de superficie de células NK	+			+						Inhibe la citotoxicidad de células NK. Exacerba la proliferación de células T inducida por anti-CD3.	Q12918	
CD162	Ligando de selectina-P (PSGL-1)	+	+	+			+	+			Proteoglicano con afinidad dependiente de Ca^{2+} a selectina-E, P y L. Regula el *rolling* de leucocitos en la superficie vascular durante etapas iniciales de la inflamación.	Q14242	
CD163	Proteína M130 del receptor scavenger tipo 1 rico en cisteína (M130)			+							Receptor de fase aguda involucrado en la limpieza y endocitosis de complejos hemoglobina/haptoglobina por macrófagos. Puede proteger a los tejidos de daño por oxidación mediada por hemoglobina. Puede ser un sensor de la respuesta inmunológica innata para bacterias e inducir inflamación local.	Q86VB7	
CD164	MUC-24	+	+	+				+			Sialomucina que interviene en la hematopoyesis al facilitar la adhesión de células $CD34^+$ al estroma y regula negativamente su proliferación.	Q04900	
CD166	Molécula de adhesión de linfocito activado (ALCAM)	+	+	+							Adhesión y migración celular.	Q13740	
CD167a	Receptor1 con dominio discoidina (DDR1) Cinasa 10 de carcinoma mamario (MCK10)		+	+		+					Involucrado en la comunicación celular con su microambiente, la regulación del crecimiento celular, la diferenciación y el metabolismo celular. Receptor tirosina-cinasa para colágeno fibrilar.	Q08345	
CD168	Receptor de la motilidad mediada por hialuronano (RHAMM)			+		+		+			Implicado en la motilidad celular. Puede estar involucardo en la transformación celular, la formación de metástasis y la regulación de la actividad de ERK.	O75330	OMIM: 114480 Cáncer de mama

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD169	Sialoadhesina Lectina 1 tipo Ig de unión a ácido siálico (Siglec-1)			+							Regula, de forma dependiente del ácido siálico, la unió con linfocitos T y B, granulocitos, monocitos NK. Es exclusiva de macrófagos.	Q9BZZ2	
CD170	Lectina 5 tipo Ig de unión a ácido siálico (Siglec-5) Proteína 2 de unión a obesidad (OB-BP2)		+	+		+	+				Regula la adhesión celular de forma dependiente del ácido siálico. Inhibe la activación de diversos tipos celulares como monocitos, macrófagos y neutrófilos.	O15389	
CD171	Molécula L1 de adhesión de células neurales (NCAML1)	+	+	+		+	+				Importante molécula de adhesión para el desarrollo del sistema nervioso. Regula la adhesión neurona-neurona, la unión de axonina-1 a neuronas, la migración y la diferenciación neuronal.	P32004	OMIM: 307000 Hidrocefalia debida a estenosis congénita (HSAS) OMIM: 303350 Síndrome de MASA OMIM: 303350 Paraplejia espástica (SPG1) OMIM: 304100 Agenesia del cuerpo calloso (ACCPX)
CD172a	Proteína α-1 reguladora de señales (SIRP-alpha1) Sustrato 1 de la proteína tirosin-fosfatasa (SHPS1)			+		+	+	+			Regulación negativa del receptor tirosina-cinasas acoplado a procesamiento de señalización, la fagocitosis, la activación de mastocitos y la activación de células dendríticas. Involucrado en la adhesión de neuronas del cerebelo, el crecimiento de neuritas y la unión de células gliales.	P78324	
CD172b	Proteína-β-1 reguladora de señales (SIRP-beta1)			+		+					Regulación negativa del receptor tirosina-cinasas acoplado a procesamiento de señalización. Participa en el reclutamiento de tirosinas cinasas SYK.	O00241	
CD172g	Proteína-γ reguladora de señales (SIRP-gamma) Proteína-β-2 reguladora de señales (SIRP-Beta2)	+			+						Regulación negativa del receptor tirosina-cinasas acoplado a procesamiento de señalización. Regula la adhesión celular.	Q9P1W8	
CD173	Fucosil-transferasa-1 (FUT1)							+	+	+	involucrada en la formación del precursor del antígeno H, el cual es requerido para la formación de los antígenos solubles A y B.	P19526	
CD174	Fucosil-transferasa-3 (FUT3)							+			Cataliza la adición de fucosa de los polisacáridos precursores en el último paso de la biosíntesis de los antígenos de Lewis.	P21217	
CD177	Aloantígeno 2a de neutrófilos humanos (HNA-2a) Glicoproteína NB1 (NB1-GP)						+				Activación y transmigración de neutrófilos	Q8N6Q3	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD178	Ligando Fas (FASL) Ligando de CD95 (CD95L)	+			+		+				Citocina que se une a TNFRSF6/FAS, un receptor para la transducción de señales de apoptosis.	P48023	OMIM: 601859 Síndrome linfoproliferativo autoinmune 1B(ALPS1B) OMIM: 211980 Cáncer de pulmón
CD179a	Cadena iota de inmunoglobulina Proteína Vpre-B							+			Se cree que puede regular re-arreglos en el gen de Ig en las primeras etapas de diferenciación de células B.	P12018	
CD179b	Poliéptido 1 tipo Inmunoglobulina λ (IGLL1)							+			Involucrado en la transducción de señales para proliferación celular, diferenciación de células pro-B a pre-B, exclusión alélica del locus del gen de la cadena pesada de Ig y reordenamiento del gen de la cadena ligera de Ig.	P15814	OMIM: 613500 Agamaglobulinema 2 (AGM2)
CD180	Antígeno de linfocito 64 (Ly64)		+	+		+					Regula el reconocimiento de linfocitos B y la señalización de LPS.	Q99467	
CD181	Receptor para quimiocinas con motivo C-X-C (CXCR1) Receptor A para IL-8 (IL8RA)	+		+			+				Quimiotaxis. Esta respuesta es mediada por proteínas G que activan un sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol-Ca2+.	P25024	OMIM: 609423 Susceptibilidad al Virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-1)
CD182	Receptor 2 de quimiocina con motivo C-X-C (CXCR2) Receptor B para IL8 (IL8RB)	+		+			+				Quimiotaxis. Puede unirse al ligando 1 de quimiocina (motivo C-X-C) (CXCL1/MGSA), una proteína con actividad estimulante de crecimiento de melanoma.	P25025	
CD183	Receptor 3 de quimiocina con motivo C-X-C (CXCR3) Receptro para la proteína 10 inducible por interferón (IP10-R)	+			+		+	+			Quimiotaxis. Acoplado a proteínas G con actividad selectiva para tres quimiocinas (CXCL9/Mig, CXCL10/IP10 y CXCL11/I-TAC). Esta unión induce la respuesta celular involucrada en el tráfico de leucocitos, la activación de la integrina, cambios en el citoesqueleto.	P49682	
CD184	Receptor 4 de quimiocina con motivo C-X-C (CXCR4) Proteína 3 asociada a lipopolisacáridos (LAP-3)	+	+	+		+					Está involucrado en hematopoyesis y en la formación del tabique interventricular. Participa en el desarrollo del cerebelo y la vascularización del tracto digestivo. Interactúa con la proteína CD4 para facilitar la entrada de HIV a las células.	P61073	OMIM: 193670 Síndrome de WHIM (WHIMS)
CD185	Receptor 5 de quimiocina con motivo C-X-C (CXCR5) Receptor 15 derivado de monocitos (MDR15)	+	+	+	+	+					Implicado en la migración de células B en los folículos de células B de bazo y las placas de Peyer. Puede tener una función reguladora en la génesis del linfoma de Burkitt (BL) y / o diferenciación de células B.	P32302	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD186	Receptor 6 de quimiocina con motivo C-X-C (CXCR6) Receptor STRL33 acoplado a proteína G	+									Utilizado como co-receptor de SIVs y cepas de HIV-2 y HIV-1 m-tróficos.	O00574	
CD191	Receptor 1 de quimiocina con motivo C-C (CCR1) Receptor-α para la proteína1 inflamatoria de macrófagos (MIP-1alphaR)	+		+				+			Quimiotaxis, adhesión celular, afecta a la proliferación de células madre y regula niveles de Ca^{2+} intracelulares.	P32246	
CD192	Receptor 2 de quimiocina con motivo C-C (CCR2) Receptor 1 para la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1-R)	+	+	+	+		+				Regulan la quimiotaxis de monocitos al unirse a las quimiocinas CCL2, CCL7 y CCL13. Regula niveles de Ca^{2+} intracelulares y la inhibición de la adenilato ciclasa.	P41597	
CD193	Receptor 3 de quimiocina con motivo C-C (CCR3) Receptor para eotaxina de eosinófilos	+		+		+	+				Regula la quimiotaxis de monocitos al unirse a las quimiocinas CCL5, CCL7, CCL11, CCL13 y, CCL26. Involucrado en la adhesión celular y regula niveles de Ca^{2+} intracelulares.	P51677	
CD194	Receptor 4 de quimiocina con motivos C-C (CCR4)	+		+							Regula la quimiotaxis de monocitos al unirse a las quimiocinas CCL17/TARC y CCL22/MDC. Receptor de localización para linfocitos circulantes de memoria.	P51679	
CD195	Receptor 5 de quimiocina con motivos C-C (CCR5) Correceptor de fusión de HIV-1	+		+			+				Regula la quimiotaxis y la migración transendotelial de linfocitos durante la inflamación al unirse a MIP-1α, MIP-1β y proteínas RANTES. Puede participar en la proliferación o diferenciación de granulocitos. Incrementa niveles de Ca^{2+} intracelulares.	P51681	OMIM:612522 Diabetes mellitus, dependiente de insulina (IDDM22) OMIM: 610379 Virus del Nilo occidental (WNV) OMIM: 609532 Hepatitis C (HCV)
CD196	Receptor 6 de quimiocina con motive C-C (CCR6) Receptor tipo 3 quimiocinas (CKRL3)	+	+			+					Es importante para la maduración del linaje B y la diferenciación de células B dirigido por antígeno. Puede regular la migración y el reclutamiento de las células dendríticas y linfocitos T durante las respuestas inflamatorias e inmunológicas al unirse a la quimocina MIP-3α. Incrementa niveles de Ca^{2+} intracelulares	P51684	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CDw197	Receptor 7 de quimiocina con motivo C-C (CCR7) Receptor 1 acoplado a proteína G inducido por virus Epstein-Barr (EBI1)	+	+			+					Regula la homeostasis en nodos linfoides, activa linfocitos T y B, estimula la maduración de células dendríticas al unirse a la quimiocina MIP-3β. Probable mediador de los efectos del virus de Epstein-Barr (EBV) en linfocitos B o en el funcionamiento normal de linfocitos.	P32248	
CDw198	Receptor 8 de quimiocina con motivo C-C (CCR8) Receptor tipo 1 para quimiocinas (CKRL1)	+		+							Regula la quimiotaxis en monocitos y la apoptosis de células del timo al unirse a la quimiocina CCL1.	P51685	
CDw199	Receptor 9 de quimiocina con motivo C-C (CCR9) Receptor 28 acoplado a protína G (GPR28)	+									Se cree que está involucrado en el reclutamiento y desarrollo de timocitos, lo que permite la especialización de las respuestas inmunológicas en distintos segmentos del tracto gastrointestinal. Se une a la quimiocina CCL25 e incrementa niveles de Ca^{2+} intracelulares.	P51686	
CD200	Glicoproteína membranal OX-2 (OX2)		+			+		+			Co-estimula la proliferación de células T. Puede regular la actividad de células mieloide en varios tejidos.	P41217	
CD201	Receptor endotelial de proteína C (EPCR) Receptor activado por proteína C							+			Se une a la proteína C activada y exacerba su efecto a través del complejo trombina-trombomodulina. Citoprotección	Q9UNN8	
CD203c	Ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 3 (E-NPP3)						+	+			Involucrada en la hidrólisis de nucleótidos extracelulares.	O14638	
CD204	Receptor scavenger tipo 1 y tipo 2 de macrófagos (MSR1)			+							Regulan la endocitosis de LDLs modificadas. Está implicada en la formación de depósitos de colesterol durante la aterogénesis.	P21757	OMIM: 176807 Cáncer de próstata (PC) OMIM: 614266 Síndrome de Barrett (BE)
CD205	Antígeno linfocitario 75 (LY75)	+	+	+		+		+			Fagocitosis, endocitosis de antígenos capturados desde el espacio extracelular a un compartimento de procesamiento de antígeno especializado (por similitud).	O60449	
CD206	Receptor de manosa de macrófago (MMR)			+		+					Regula la endocitosis de glicoproteínas por macrófagos. Se une fuertemente a estructuras de manosa en la superficie de virus, bacterias y hongos potencialmente patógenos para ser neutralizados por fagocitosis.	P22897	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD207	Langerina					+					Receptor de patógenos expresado solo en células de Langerhans. Internalización del antígeno hacia los gránulos de Birbeck, proporciona el acceso hacia vías de procesamiento de antígenos no clásicas.	Q9UJ71	OMIM: 613393 Histiocitosis de células de Langerhans con deficiencia con gránulos de Birbeck (LC)
CD208	Proteína-3 de membrana asociada a lisosomas (LAMP3) Proteína TSC403					+					Puede tener participación en la función de células dendríticas en la inmunidad adaptativa. Procesamiento de antígenos.	Q9UQV4	
CD209	ICAM-3 no integrina especifica de células dendríticas (DC-SIGN)			+		+					Involucrada en la respuesta inmunológica innata. Está involucrada en la migración de células dendríticas, la proliferación de células T, la endocitosis y degradación de antígenos. Es reconocida por numerosos patógenos y se adhiere a ellos.	Q9NNX6	OMIM: 614371 Susceptibilidad al virus del Dengue OMIM: 609423 Susceptibilidad al virus de inmunodeficiencia humana (HIV-1) OMIM: 607948 Susceptibilidad a Mycobacterium tuberculosis
CD210a	Subunidad 1 del receptor para Interleucina 10 (IL-10R1)	+	+	+							Función Inmunoreguladora, inhibe la síntesis de citocinas pro-inflamatorias.	Q13651	OMIM: 613148 Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD28)
CDw210b	Subunidad 2 del receptor para Interleucina 10 (IL-10R2)	+	+	+	+	+					Función Inmunoreguladora, inhibe la síntesis de citocinas pro-inflamatorias. Regula la actividad antiviral de IFNL2 e IFNL3. Receptor compartido por las citocinas IL-10, IL22, IL26, IL28, and IFNL.	Q08334	OMIM:612567 Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD25) OMIM: 610424 Susceptibilidad al virus de Hepatitis B (HBV)
CD212	Componente β del receptor para interleucina 12 (IL12RB)	+	+		+						Involucrado en la transducción de señales de IL-12. Promueve la inmunidad celular e inmunidad Th1. Se asocia con IL23R para formar al receptor para IL-23, el cual al unirse con IL-23 provoca la activación de la cascada de señalización de JAK/STAT.	P42701	OMIM: 209950 susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias (MSMD) OMIM: 614891 Inmunodeficiencia (IMD30)
CD213a1	Cadena α1 del receptor para interleucina 13 (IL-13RA1) Antígeno 19 de cáncer de testículo (CT19)		+	+		+					Se asocia con la IL-4Rα para formar el receptor para IL-13. Regula la inflamación y soporta la actividad de células B. Está involucrada en el sistema del receptor para IL-4.	P78552	

booksmedicos.org

CLASIFICA-CIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD213a2	Subunidad α2 del receptor para interleucina 13 (IL-13RA2) Proteína de unión a Interleucina 13 (IL13BP)		+	+							Reduce los efectos biológicos de IL-13, ya que carece de dominio citoplásmico.	Q14627	
CD215	Subunidad α del receptor para interleucina 15 (IL-15RA)	+	+								Incrementa la proliferación celular y regula la apoptosis. Importante para la generación y el mantenimiento de células T CD8+ de memoria. En asociación con CD132 y CD122 forma el receptor de alta afinidad para IL-15.	Q13261	
CD217	Receptor para interleucina 17A (IL-17R)	+	+	+	+	+	+	+			Regula la maduración de precursores CD34+ hematopoyéticos en neutrófilos. Se asocia con IL-17RC para formar los receptores para IL-17A, IL-17F, e IL-17A/F y promueve la respuesta inflamatoria. Se asocia con IL-17RB para formar el receptor para IL-17E y suprime la respuesta Th1 y promueve la respuesta Th2	Q96F46	OMIM: 613953 Candidiasis mucocutánea familiar (CANDF5)
CD218a	Receptor 1 para Interleucina 18 (IL-18R1) Proteína relacionada al receptor para interleucina 1 (IL1Rrp)	+	+		+	+	+				Junto con su CD128b regula la activación de NFκB y JNK dependiente de IL-18. Promueve las respuestas inflamatorias Th1 y Th2.	Q13478	
CD218b	Proteína accesoria del receptor para Interleucina 18 (IL-18RAcP) Proteína tipo accesoria (AcPL)	+	+		+	+	+				Incrementa la actividad del complejo IL-18/CD128a e interactúa con la señalización de IL18 para regular la activación de NFκB y JNK dependiente de IL-18. Promueve las respuestas inflamatorias Th1 y Th2.	O95256	
CD220	Receptor de Insulina (IR)	+	+	+	+	+	+	+			Regula las acciones pleiotrópicas de la insulina. Causa la internalización y degradación de insulina y estimula la captación de glucosa. Su unión a la insulina provoca la fosforilación de diversos sustratos intracelulares que pueden activar dos rutas de señalización principales: 1) la vía de PI3K-AKT/PKB, la cual Inhibe la apoptosis y estimula la síntesis de proteínas; y 2) la vía de Ras-MAPK, como resultado incrementa la proliferación celular. Adicionalmente, puede unirse a factores de crecimiento tipo insulina (IGFI e IGFII).	P06213	OMIM: 125853 Diabetes Mellitus tipo II OMIM: 610549 Diabetes mellitus tipo II con acantosis nigricans A(IRAN-A) OMIM: 609968 Hipoglucemia hiperinsulinémica familiar tipo 5 (HHF5) OMIM: 262190 Síndrome de Rabson-Mendenhall (RMS) OMIM: 246200 Síndrome de Donohue (leprechaunismo)

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD221	Receptor para el factor de crecimiento 1 tipo insulina (IGF-1R)	+	+	+	+	+	+	+			Inhibe la apoptosis y estimula la síntesis de proteínas al activar la vía de PI3K-AKT/PKB. Incrementa la proliferación celular al activar la vía de Ras-MAPK, la ruta de señalización de transducción y de transcripción JAK/STAT. Es crucial para la transformación de tumores y la supervivencia de células malignas.	P08069	
CD222	Receptor para el factor de crecimiento 2 tipo insulina (IGF2R) Receptor de manosa-6-fosfato independiente de calcio (M6P-R)	+	+	+	+	+	+	+			Se asocia con CD87 para activar la transformación del factor de crecimiento-β. Dirige a sus sustratos a los lisosomas para su degradación. La unión con IGF2 estimula la secreción de insulina. Regula la angiogénesis inducida proliferina.	P11717	OMIM: 114550 Carcinoma hepatocelular (HCC)
CD223	Proteína del gen 3 de activación de linfocitos (LAG3)	+			+			+			Activación de linfocitos. Une antígenos HLA de clase-II. Regula la expansión homeostática de las células T a través de la asociación con el complejo TCR-CD3.	P18627	
CD224	γ-Glutamiltransferasa-1 (GGT1) γ-Glutamiltranspeptidasa-1 (GGTP)	+	+	+				+			Cataliza la transferencia de la fracción glutamil del glutatión a una variedad de aminoácidos y aceptores de dipéptidos. Protege a las células del estrés oxidativo.	P19440	OMIM: 231950 Glutationuria (GLUTH)
CD225	Proteína 1 transmembranal inducida por interferón (IFITM1) Proteína 17 inducida por interferón (IFI17)	+	+		+			+			Inhibe la entrada de virus al citoplasma celular al permitir la endocitosis pero prevenir la subsecuente fusión del virus y la liberación del contenido viral al citosol. Implicada en la adhesión celular y en el control del crecimiento y la migración. Actúa como un regulador positivo de la diferenciación del osteoblasto.	P13164	
CD226	Molécula accesoria 1 del DNAX (DNAM-1)	+		+	+			+		+	Regula la adhesión celular de plaquetas y megacariocitos a las células vasculares. Involucrada en la maduración de megacariocitos. Regula la adhesión de células NK y linfocitos T a la célula blanco. Importante para la inmuno-supervivencia tumoral.	Q15762	
CD227	Mucina 1 (MUC1) Mucina asociada a carcinoma	+	+	+		+		+			Involucrada en interacciones célula-célula y adhesión. Puede conferir protección a la superficie celular contra bacterias y enzimas líticas. Involucrada en diversas vías de señalización como ERK, SRC, NFκB y Ras/MAPK. Promueve la progresión de tumores.	P15941	OMIM: 174000 Enfermedad renal quística medular (MCKD1)

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD228	Melanotransferina (MTF1) Antígeno p97 asociado a melanoma (MAP97)							+			Presumiblemente participa en la captación celular de hierro. Interviene en la migración de células endoteliales y de melanoma.	P08582	
CD229	Antígeno y9 de superficie de linfocitos T (Ly9) Miembro 3 de la familia SLAM (SLAMF3)	+	+		+	+		+			Promueve la polarización Th2 y la activación de células T. Puede promover la adhesión celular de células T con células accesorias por interacciones homofílicas.	Q9HBG7	
CD230	Proteína de prion (PrP) PrP27-30 PrP33-35C	+	+	+	+	+	+	+			Parece estar implicada en el desarrollo neuronal y plasticidad sináptica, requerida para el mantenimiento de la envoltura de mielina neuronal, la homeostasis del hierro, la unión de cobre, la supervivencia celular, y transducción de señales.	P04156	OMIM: 123400 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) OMIM: 600072 Insomnio Familiar Fatal (FFI) OMIM: 137440 El síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinke (GSD) OMIM:603218 Enfermedad de Huntington (HDL1) OMIM: 606688 Encefalopatías espongiformes con características neuropsiquíatricas (SENF) OMIM: 245300 Susceptibilidad a Kuru
CD231	Tetraspanina 7 (TSPAN7) Antígeno 1 asociado a leucemia linfoblástica aguda de células T (TALLA-1)	+									Involucrados en la proliferación celular y la motilidad celular, regulación del crecimiento de neuritas. Marcador de células T leucemia linfoblástica aguda.	P41732	OMIM: 300210 Retraso mental ligado al X tipo 58 (MRX58)
CD232	Plexina C1 (PLXNC1)		+	+	+	+	+				Promueve la adhesión de células dendríticas y su migración. Las semaforinas virales pueden modular la respuesta inmunológica mediante la unión a este receptor. Puede ser una proteína supresora de tumores de melanoma.	O60486	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD233	Proteína de transporte de aniones Banda 3 Proteína 1 de intercambio de aniones (AE1)								+		Regula intercambio de aniones inorgánicos a través de la membrana de los eritrocitos. Regula el intercambio de Cloruro-Bicarbonato en el riñón y es necesario para la acidificación de la orina. Enlaza el citoesqueleto a la membrana del eritrocito. Regula varias enzimas glucolíticas.	P02730	OMIM:109270 Eliptocitosis tipo 4 (EL4) OMIM: 612653 Esferocitosis tipo 4 (SPH4) OMIM: 179800 Acidosis tubular renal distal autosomica dominante (AD-dRTA) OMIM: 611590 Acidosis tubular renal distal autosomica dominante, con anemia hemolítica (dRTA-HA)
CD234	Receptor 1 de quimiocinas atípico (ACKR1) Glicorpoteína Fy (GpFy)								+		Une e internaliza de diversas quimiocinas. Regula la biodisponibilidad de quimiocinas en sangre, así como su localización.	Q16570	OMIM: 611162 Susceptibilidad a malaria OMIM: 110700 Sistema sanguíneo Duffy
CD235a	Glicoforina A (GYPA) Sialoglicoproteína MN (MNS)							+	+		Previene la aglutinación. Parece ser importante para la función de CD233. Contiene las determinantes antigénicas del grupo sanguíneo M/N.	P02724	OMIM: 611162 Susceptibilidad a malaria
CD235b	Glicoforina B (GYPB) Sialogligoproteína SS-activa PAS-3							+	+		Previene la aglutinación. Contiene las determinantes antigénicas del grupo sanguíneo S/s.	P06028	OMIM: 611162 Susceptibilidad a malaria
CD236	Glicoforina C (GYPC) Glicoforina D (GYPD)							+	+		Interactúa en el mantenimiento de la estabilidad mecánica de los eritrocitos. Contiene las determinantes antigénicas del grupo sanguíneo Gerbich.	P04921	OMIM: 611162 Susceptibilidad a malaria
CD238	Glicopoteína del grupo sanguíneo Kell							+	+		Endopeptidasa dependiente de Zinc que escinde a la endotelina-3 a su forma activa.	P23276	OMIM: 110900 Sistema sanguíneo Kell (KEL)
CD239	Molécula de adhesión de células basales (BCAM) Antígeno B de Auberger (AU)								+		Molécula de adhesión con posible intervención en cáncer de células epiteliales y en vaso-oclusión de las células rojas de la sangre en la enfermedad de células falciformes.	P50895	OMIM: 247420 Fenotipo nulo del sistema sanguíneo Lutheran [Lu(null)] OMIM: 111200 Sistema sanguíneo Lutheran (LU)
CD240CE	Polipéptido 1 del grupo sanguíneo Rh (RhP1) Antígenos C/E de Rhesus							+	+		Forma grandes complejos al interactuar con otras proteínas de membrana de eritrocitos, lo que puede ayudar a mantener las propiedades mecánicas de eritrocitos.	P18577	OMIM: 111690 Sistema sanguíneo Rh (RHE)

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD240D	Polipéptido D del grupo sanguíneo Rh (RhPD) Polipéptido 2 del Rh (RhPII)							+	+		Puede ser parte de un complejo oligomérico que es probable que tenga funciones de transporte o de canal en la membrana de los eritrocitos.	Q02161	OMIM: 111690 Sistema sanguíneo Rh (RHE)
CD241	Glicoproteína A del grupo sanguíneo Rh (RhAG) Glicoproteína membranal de 50 kDa de eritrocitos (Rh50A)								+		Asociada con la expresión del grupo sanguíneo Rh. Se cree que es parte de un canal de membrana que transporta el dióxido de carbono y amonio través de la membrana de los eritrocitos.	Q02094	OMIM:268150 Síndrome Rh-nulo (RHN)
CD242	Grupo sanguíneo Landsteiner-Wiener Molécula de adhesión molecular 4 (ICAM-4)								+		Adhesión entre eritrocitos y o macrófagos		
CD243	ATP-binding cassette sub-family member 1 Glucoproteína P1 Gp170	+	+		+			+			Bomba dependiente de ATP; disminuye la acumulación de fármacos en células multidrogorresistentes. Transportador de la barrera hematoencefálica.	P08183	OMIM:612244 Colitis ulcerativa
CD244	Ligando inductor de la activación de células NK (NAIL); NKR2B4; SLAMF4	+			+		+				Participa en la coagulación sanguínea, la migración leucocitaria y la transducción de señales.	Q9BZW8	
CD246	Cinasa de linfoma anaplasico (ALK)	+									Participa en la génesis y diferenciación del sistema nervioso central. Participa en la transducción de señales por la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK)	Q9UM73	OMIM:613014 Tumorgénesis. Neuroblastoma
CD247	Cadena zeta T3 del receptor de células T	+									Se cree está relacionado con el ensamblaje del complejo TCR, así como en la transducción de señales después del reconocimiento antigénico	P20964	OMIM:610163 Deficiencia en respuesta de linfocitos T
CD249	Aminopeptidasa A	+									Puede tener un papel dentro de la vía catabólica del sistema renina angiotensina, así como en el desarrollo de linfocitos B tempranos. Regulada positivamente en células T $CD4^+$ antitumorales.	Q07075	
CD252	Glicoproteína Gp34 Ligando OX40		+	+	+	+					Induce la proliferación de linfocitos T por coestimulación así como la producción de citocinas mediante su unión con TNFRSF4.	P23510	OMIM: 152700 Lupus eritematoso sistémico
CD253	Ligando Apo-2 Ligando inductor de apoptosis relacionado a TNF (TRAIL)				+						Es una proteína que se encuentra tanto soluble como unida a membrana; es capaz de inducir la apoptosis al unirse a diferentes receptores	P50591	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD254	Factor de diferenciación de osteoclastos (ODF) Ligando de osteoprotegerina (OPLG) RANKL; TRANCE	+					+				Incrementa la actividad de las células dendríticas para estimular la proliferación de linfocitos T vírgenes (puede involucrarse en la regulación de esta interacción); su expresión se incrementa en la respuesta antitumoral en linfocitos T $CD4^+$. Diferenciación y activación de osteoclastos.	O14788	OMIM:259710 Osteoporosis autosómica recesiva 2
CD256	Ligando Inductor de la proliferación A (APRIL) Ligando de muerte relacionado a TNF 1 (TRDL-1); TALL-2		+	+							Está asociado con la regulación del crecimiento tumoral. Puede estar involucrado en procesos inmunológicos mediados por monocitos/macrófagos y mediar el desarrollo de linfocitos B.	O75888	
CD257	Factor activador de linfocitos B (BAFF) Estimulador de linfocitos B (BLyS) TALL-1	+	+			+		+			La isoforma 1 estimula la función de linfocitos B y T y regula la respuesta inmunológica humoral; también está involucrada en procesos de desarrollo de linfocitos B.	Q9Y275	
CD258	Ligando mediador de la entrada del virus del herpes (HVEM-L)	+	+	+	+	+					Promueve la activación de NF-κB y estimula la proliferación de linfocitos T. Además, actúa como el receptor del virus del herpes simple.	O43557	
CD261	Receptor del ligando relacionado a TNF inductor de apoptosis (TRAILR1)	+	+				+				Induce apoptosis mediante la activación de caspasa-8 y el complejo DISC. Promueve la activación de NF-κB.	O00220	
CD262	Receptor de muerte 5 TRAILR2	+	+				+				Produce apoptosis mediante la activación de caspasa-8 mediante el complejo DISC. Promueve la activación de NF-κB. Esencial para la apoptosis inducida por estrés oxidante.	O14763	OMIM:275355 Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
CD264	TRAILR4 Decoy receptor 2 (DcR2)	+	+								Contiene un dominio de muerte truncado, por lo que no es capaz de inducir apoptosis mediada por TRAIL. Se desconoce si es capaz de inducir a NF-κB	Q9UBN6	
CD265	Receptor del factor de diferenciación de osteoclastos (ODFR) Receptor activador de NF-κB (RANK)		+				+				Promueve la osteoclastogénesis al unirse con RANKL. Involucrado en la regulación de interacciones entre linfocitos T y células dendríticas.	Q9Y6Q6	OMIM:174810 Expansión de la osteolisis familiar OMIM:602080 Enfermedad de Paget del hueso 2 OMIM: 612301 Osteoporosis autosómica recesiva 7

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD267	Transmembrane activator and CAML interactor	+	+				+				Media la activación de NF-AT dependiente de calcineurina, así como la activación de NF-κB y AP-1. Involucrada en la estimulación de la función de linfocitos B y T, así como en la regulación de la respuesta inmunológica humoral.	O14836	OMIM:240500 Inmunodeficiencia común variable 2 OMIM: 609529 Deficiencia 2 de IgA
CD268	Receptor del factor activador de linfocitos B Receptor de BAFF BLyS-3	+	+				+				Promueve la supervivencia y la maduración de linfocitos B, además de su respuesta inmunológica.	Q96RJ3	OMIM: 613492 Inmunodeficiencia-común variable 4
CD269	Proteína de maduración de linfocitos B	+	+	+							Promueve la supervivencia de linfocitos B y juega un papel en la regulación de la respuesta inmunológica humoral. Activa NF-κB y JNK. Puede encontrarse alterada en leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T	Q02223	
CD270	Mediador de la entrada del virus del herpes A (HveA) Receptor similar al factor de necrosis tumoral 2 (TR2)	+	+	+	+	+					Involucrado en la activación linfocitaria. Presenta actividad tanto pro-inflamatoria como anti-infamatoria, dependiendo del ambiente. Incrementa la entrada de varias cepas del virus del herpes simple en linfocitos T activados.	Q92956	
CD271	Gp80-LNGFR Receptor del factor de crecimiento nervioso de baja actividad (receptor NGF) p75 ICD				+			+			Regula la traslocación de GLUT4 a la superficie de adipocitos y células del musculo esquelético en respuesta a la insulina. Puede mediar la muerte celular o supervivencia de células neuronales. Necesario para el metabolismo de la glucosa y los lípidos en el hígado.	P08138	
CD272	Proteína asociada a linfocitos T y B (BTLA)	+	+		+	+					Inhibición linfocitaria durante la respuesta inmunológica; comparte similitudes estructurales con las moléculas CTLA-4 y PD-1.	Q7Z6A9	
CD273	Butirofilina B7-DC PD-L2	+		+		+					Coestimulación esencial para linfocitos T y la producción de IFN-γ de forma independiente a PDCD1. La interacción con PDCD1 inhibe la proliferación de linfocitos T al bloquear la progresión del ciclo celular y la producción de citocinas.	Q9BQ51	
CD274	B7 homologo 1 Ligando 1 de muerte programada 1 (PDL1)	+	+	+		+	+				Esencial para la proliferación de linfocitos T así como para la producción de IFN-γ e IL-10 dependiente de IL-12 y PDCD1 independiente. La interacción con PDCD1 inhibe la proliferación de los linfocitos T y la producción de citocinas.	Q9NZQ7	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD275	B7 homologo 2 (B7-H2) Proteína relacionada a B7 1 (B7RP1)			+		+					Coestimulador de la proliferación de linfocitos T y la secreción de citosinas; también induce la proliferación y diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas. Puede estar involucrado en la regulación de respuestas locales en condiciones inflamatorias, asi como en la modulación de la respuesta inmunológica secundaria y la coestimulación de la función de linfocitos T de memoria	O75144	
CD276	B7 homologo 3 Molécula coestimuladora 4Ig-B7-H3			+		+					Regula la respuesta inmunológica de linfocitos T. Puede estar involucrado en la resistencia de células tumorales inhibiendo la lisis mediada por células NK, en el rechazo de trasplante agudo y/o crónico, así como la respuesta linfocitaria en mucosas. Las isoformas 1 y 2 parecen ser redundantes en linfocitos T $CD4^+$, mientras que la isoforma 3 incrementa la inducción de células T citotóxicas y estimula de forma selectiva la producción de IFN-γ en presencia de señales en el TCR.	Q5ZPR3	
CD278	Co-estimulador de linfocitos T inducible	+	+								Incrementa la respuesta de linfocitos T como proliferación, liberación de citosinas y cooperación para la secreción de anticuerpos. Incrementa la producción de IL-10. Previene la apoptosis en linfocitos T preactivadas. Relacionado con el cambio de clase de anticuerpos mediada por CD40.	Q9Y6W8	OMIM:607594 Inmunodeficiencia común variable tipo 1
CD279	Proteína de muerte celular programada 1 (PD-1)	+									Al unirse a su ligando, este receptor inhibe las funciones de los linfocitos T de forma antígeno específica, en asociación con otros factores.	Q15116	OMIM:605218 Lupus eritematoso sistémico tipo 2
CD280	Receptor de manosa de macrófagos tipo 2 Receptor endocítico 180 Proteína asociada a UPAR			+							Probable receptor de la lectina endocítica con actividad dependiente de calcio. Internaliza ligandos glicosilados por endocitosis mediada por clatrina. Puede participar en la degradación de matrices extracelulares de colágeno.	Q9UBG0	
CD281	Receptor tipo *Toll* 1			+		+					Participa en la respuesta inmunológica innata contra agentes microbianos, reconociendo lipopéptidos di y triacetilados. Coopera con TLR2 mediando la respuesta contra lipopéptidos y lipoproteínas bacterianas. Actúa vía MyD88 y TRAF6, produciendo la activación de NF-κB y una reacción inflamatoria	Q15399	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD282	Receptor tipo *Toll* 2			+		+					Coopera con Ly96 mediando la respuesta contra lipoproteínas bacterianas y otros componentes de la pared celular, reconociendo al lipopéptido activador de macrófagos de 2 kDa, el factor soluble de la tuberculosis (STF), modulina soluble en fenol (PSM) y la lipoproteína A de *B. burgdorferi* en conjunto con TLR-6 o TLR-1. Actúa vía MyD88 y TRAF6. Probablemente está implicado en la apoptosis mediada por la respuesta a lipoproteínas.	O60603	
CD283	Receptor tipo *Toll* 3			+		+					Participa en la respuesta inmunológica innata al reconocer RNA de doble cadena, el cual actúa como señal de una infección viral. Actúa vía el adaptador TRUF/TICAM1, activando NF-κB, la translocación de IRF3, la secreción de citocinas y una respuesta inflamatoria.	O15455	OMIM: 613002 Encefalitis tipo 2 por virus del herpes simple
CD284	Receptor tipo *Toll* 4	+		+		+	+				Media la respuesta inmunológica contra el lipopolisacárido bacteriano en cooperación con LY96 y CD14. Actúa vía MyD88, TIRAP y TRAF6, llevando a la activación de NF-⊠B, la secreción de citocinas y una respuesta inflamatoria	O00206	OMIM: 611488 Degeneración macular relacionada con la edad, 10 (ARMD10)
CD286	Receptor tipo *Toll* 6			+		+					Participa en la respuesta inmunológica innata contra bacterias Gram positivas y hongos. Reconoce lipopéptidos di y triacetilados. Actúa vía MyD88 y TRAF6. Reconoce el lipopeptido de 2kDA activador de macrófagos (MALP-2), el factor soluble de la tuberculosis, la modulina soluble en fenol (PSM) y la lipoproteína A de superficie de *B. burgorferi* (OspA-L) en cooperación con TLR2.	Q9Y2C9	
CD288	Receptor tipo *Toll* 8			+		+					Controla la respuesta inmunológica. Actúa vía MyD88 y TRAF6, activando NF-κB y estimulando la secreción de citocinas y una respuesta inflamatoria	Q9NR97	
CD289	Receptor tipo *Toll* 9			+		+					Respuesta inmunológica innata contra patógenos, mediante el reconocimiento de nucleótidos, activándose por dinucleotidos citidina-fosfato-guanosina no metilados. Actúa vía MyD88 y TRAF6, activa NF-κB estimulando la producción de citocinas y una respuesta inflamatoria. Controla la respuesta linfocitaria contra la infección de *Helicobacter*.	Q9NR96	
CD290	Receptor tipo *Toll* 10		+								Actúa vía MyD88 y TRAF6, activa NF-κB estimulando la producción de citocinas y una respuesta inflamatoria. Controla la respuesta linfocitaria contra la infección de *Helicobacter*.	Q9BXR5	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD294	Receptor 44 acoplado a proteína G Receptor quimioatrayente homólogo a la molécula expresada en células Th2	+					+				Receptor de la prostaglandina D2. Su activación puede producir una disminución en la sensibilidad a los niveles de Ca^{2+} por acción del cAMP producido por la toxina *pertussis*. Este receptor es responsable en parte de la regulación de respuestas alérgicas/inmunológicas.	Q9Y5Y4	
CD297	Mono(ADP-ribosil) transferasa 4 ART4 Molécula acarreadora del grupo sanguíneo Dombrock	+		+			+		+		Molécula con actividad ADP ribosiltransferasa, cataliza la transferencia de la ADP ribosa a partir del NAD hacia proteínas o al DNA Asimismo, esta molécula es portador del grupo sanguíneo Dombrock, relacionado a respuestas inmunológicas de medias a severas.	Q93070	
CD300A	CMRF-35-H9 Miembro 12 de la superfamilia de las Inmunoglobulinas (IgSF12) IRp60:	+	+	+		+	+				Receptor inhibidor que probablemente participa en la regulación negativa de la actividad de las células NK y la regulación negativa de la degranulación de mastocitos.	Q9UGN4	
CD300B	Receptor inmunológico expresado en células mieloides 3 (IREM-3) CMRF35-A2; TREM-5			+							Actúa como activador inmunológico mediante la interacción con el adaptador TYROBP.	A8K4G0	
CD300C	Miembro 16 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF16) CMRF35-A1	+	+	+	+		+				Se ha relacionado como un coestimulador de la secreción de citocinas en monocitos activados por LPS.	Q08708	
CD300E	Receptor de inmunoglobulinas polimérico 2 (PIgR-2) CMRF35-A5; IREM-2			+		+					Favorece la movilización del Ca^{2+} intracelular y la producción del anión superóxido O_2^-, así como la producción de citocinas proinflamatorias.	Q496F6	
CD300F	Receptor inmune expresado en células mieloides 1 (IREM-1) IgSF13			+		+					Receptor inhibidor de células mieloides y mastocitos. Inhibe la formación de osteoclastos	Q8TDQ1	
CD302	Lectina tipo C BIMLEC Miembro A de la familia 3 del dominio de lectina tipo C			+		+					Este receptor probablemente participa en procesos de endocitosis y fagocitosis así como en la adhesión y migración celular.	Q8IX05	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD303	Antigeno 2 de células dendríticas sanguíneas (BDCA-2) Miembro 7 de la superfamilia de las lectinas tipo C Lectina dendrítica					+	+				Involucrado en la captura de antígenos a linfocito T. Puede mediar la inhibición de la inducción del IFN-α/β en células dendríticas plasmacitoides. Puede actuar como receptor de señales de activación para tirosin cinasas y la movilización del Ca^{2+} intracelular.	Q8WTT0	
CD304	Receptor de VEGF-165					+					La isoforma 1 está vinculada con la angiogénesis: media la actividad de las semaforinas. La isoforma 2 soluble se une a VEGF-165, y parece inhibir su unión con las células. También podría inducir la apoptosis mediante el secuestro de VEGF-165.	O14786	
CD305	Receptor 1 tipo-inmunoglobulina asociado a leucocitos (LAIR-1)	+	+	+	+	+	+				Funciona como un receptor inhibidor de la función citotóxica de las células NK, linfocitos T y B. Reduce el incremento del Ca^{2+} intracelular que se genera en respuesta de la activación del BCR. Modula la producción de citocinas de linfocitos T $CD4^{+}$, regulando negativamente la producción de IL-2 e IFN-γ.	Q6GTX8	
CD306	LAIR-2	+									Evita la activación celular mediada por C1q, además de inhibir la agregación plaquetaria.	Q6ISS4	
CD307A	Receptor homologo 1 de Fc (FcRH1) Proteína 1 de la familia de IFGP (hIFGP1)		+								Actúa probablemente como correceptor activador de linfocitos B, incrementando la movilización del Ca^{2+} intracelular. Puede tener una función en el desarrollo y activación de linfocitos B	Q96LA6	
CD307B	Receptor homolog 2 de Fc (FcRH2) Proteína 4 de la familia IFGP		+								Probable participación en la regulación del desarrollo normal y neoplásico de linfocitos B	Q96LA5	
CD307C	Receptor homologo 3 de Fc (FcRH3) Proteína 3 de la familia de IFGP (hIFGP3)	+	+		+						Este receptor se ha vinculado con la pérdida de la tolerancia y el desarrollo de autoinmunidades.	Q96P31	OMIM: 180300 Artritis reumatoide
CD307D	Receptor homologo 4 de Fc (FcRL4) Proteína 2 de la familia de IFGP (hIFG2) FcRH4		+								Capaz de inhibir la señalización mediada por el BCR. Se ha sugerido su relación con linfocitos B de memoria en tejido.	Q96PJ5	
CD307E	Receptor homologo 5 de Fc (FcRH5)		+								Puede estar involucrado en el desarrollo de linfocitos B y la diferenciación de órganos linfoides además de participar en la regulación de los linfocitos B de zona marginal	Q96RD9	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD309	Cinasa 1 de hígado fetal (FLK-1) Receptor con dominio insertado de cinasa (KDR)							+			Enzima Tirosin cinasa que actúa como receptor para VEGF-A, VEGF-D y VEGF-D. Participa en la angiogénesis, el desarrollo y permeabilidad vascular, además de la hematopoyesis embrionaria. Promueve la proliferación, supervivencia, migración y diferenciación de células endoteliales.	P35968	OMIM:602089 Hemangioma capilar infantil.
CD312	Receptor 2 modulador similar a EGF			+			+				Receptor de superficie que se une al motivo condroitin sulfato de las cadenas de glucosamina y promueve la adhesión celular. Promueve la quimiotaxis de los granulocitos, así como su degranulación y adhesión. En macrófagos promueve la secreción de citocinas inflamatorias, incluyendo IL-8 y TNF.	Q9UHX3	
CD314	Receptor D de células NK Miembro 1 de la subfamilia J del receptor tipo lectina de células NK Receptor activador de NKG2-D	+			+	+					Provee de señales estimuladoras y coestimuladoras en células NK activadas, promoviendo la activad citotóxica. Actúa como correceptor en linfocitos T $CD8^{+}$. Induce la muerte de células tumorales mediada por perforinas. Su señalización involucra el flujo de Ca^{2+}, y la expresión de TNF-α.	P26718	
CD316	Compañero 3 de CD81 (CD81P-3) Proteína trasmembranal asociada a querationcitos 4 (KCT-4) EWI-2; PGRL	+	+		+	+					Este receptor tiene una probable función como regulador negativo de la movilidad celular: suprime la movilidad de linfocitos T de forma coordinada con CD81. También puede jugar un papel en las funciones de movilidad y morfología dependientes de integrina.	Q969P0	
CD317	Teterina Antígeno HM1.24	+	+	+	+	+					Bloquea la liberación de virus envueltos, actuando como un "atador" físico, uniendo los viriones uno con otro. Estos viriones son endocitados y degradados. También inhibe la actividad proteolítica de MMP-14 afectando la actividad de MMP-15, la migración y el crecimiento celular.	Q10589	
CD319	Receptor tipo CD2 activador de células citotóxicas (CRACC) CD2 subclase 1 Proteína membranal FOAP-12 Ly9 nuevo		+		+	+					La isoforma 1 media la activación de células NK mediante la vía regulada por ERK independiente de SH2D1A extracelular. Puede participar en la adhesión linfocitaria.	Q9NQ25	
CD320	Antígeno 8D6 Receptor de transcobalamina (TCbIR) FDC-SM-8D6					+					Incrementa la proliferación de precursores de células plasmáticas generadas por IL-10. Receptor para la cobalamina unida a transcobalamina	Q9NPF0	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD326	Glicoproteína de superficie celular Trop-1 Antígeno de superficie epitelial EGP; EGP314								+		Puede actuar como molécula de interacción homofílica entre células del epitelio intestinal, y linfocitos intraepiteliales en el epitelio mucoso brindando una barrera inmunológica como primera línea de defensa contra infecciones en mucosa.	P16422	
CD328	Receptor 1 inhibidor de la adhesión (AIRM-1) CDw328 Proteína de membrana QA79 P75 D-siglec			+	+		+				Molécula de adhesión que modula la unión celular dependiente de ácido siálico. En la respuesta inmunológica, puede actuar como inhibidor al reclutar fosfatasas citoplasmáticas que bloquean la transducción de señales a través de la defosforliación de moléculas de señalización. Media la inhbición de la actividad citotóxica de células NK. Inhibe la diferenciación de precursores CD34^{+} *in vitro*.	Q9Y286	
CD329	CDw329 FOAP-9 Siglec-9			+							Molécula de adhesión que media la unión de las células dependiente de ácido sialico. Se une preferentemente al ácido sialico con enlaces α-2,3- o α-2,6-.	Q9Y336	
CD335	Antígeno linfocitario homologo 94 Receptor activador de NK Proteína relacionada a células NK p46 (NK-p46)				+						Receptor con actividad citotóxica que puede incrementar la eficiencia de las células NK activadas para mediar la lisis de células tumorales	O76036	
CD336	Antígeno linfocitario homologo 95 NK-p44	+			+						Receptor con actividad citotóxica que puede incrementar la eficiencia de las células NK activadas para mediar la lisis de células tumorales	O95944	
CD337	Receptor p30 de células NK activadas NK-p30				+						Receptor con actividad citotóxica que puede incrementar la eficiencia de las células NK activadas para mediar la lisis de células tumorales. También puede producir la maduración de células dendríticas, induciendo la liberación de TNF-alfa e IFN-gamma por parte de las células NK.	O14931	
CD349	Frizzled-9 (FZD9) FzE6							+			Receptor para las proteínas Wnt. Acoplado a la via de señaización de beta catenina canónica. Puede estar involucrada en la transducción de señales intracelulares durante la morfogénesis del tejido.	O00144	
CD351	Receptor Fc α/μ	+	+	+							Receptor para el fragmento Fc de IgA e IgM con gran afinidad y media su endocitosis. Tiene función en la respuesta inmunológica a microorganismos mediados por IgA e IgM.	Q8WWV6	
CD352	Receptor activador de NK Antígeno NK-T-B (NTB-A)	+	+	+	+	+	+				Dirige la actividad citotóxica en células NK y linfocitos T, expresando una alta densidad superficial. Induce la secreción de citocinas.	Q96DU3	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD353	Activador de linfocitos B expresado en macrófagos. Proteína de membrana tipo BCM	+		+		+					Puede jugar un papel en la modulación de señales a través del receptor de linfocitos B.	Q9P0V8	
CD354	Receptor desencadenante expresado en monocitos 1	+	+	+	+	+	+				Estimula las respuestas inflamatorias mediadas por monocitos y neutrófilos. Conduce la secreción de quimiocinas y citocinas, así como la expresión celular de marcadores de activación.	Q9NP99	
CD355	Molécula asociada a linfocitos t restringida a MHC-I Molécula de linfocitos T citotóxicos y reguladores (CRTAM)	+	+		+						Su interacción con CADM1 promueve la citotoxicidad de células NK y la secreción de IFN-gamma en linfocitos T CD8+ *in vitro*.	O95727	
CD357	Proteína relacionada a TNFR inducida por gucocorticoides	+	+	+	+	+					Receptor de TNFSF18. Parece estar involucrado en la interacción entre linfocitos T activados y células endoteliales, así como en la regulación de muerte celular mediada por el TCR. Activa la vía de NF-κB por TRAF2/NIK. Su activación está asociada a un incremento en la resistencia de infecciones virales	Q9Y5U5	
CD358	Receptor de muerte 6	+	+	+							Promueve la apoptosis, probablemente vía activación NF-κB., mediada por BAx y la liberación del citocromo C. Participa en la señalización mediada por receptores de linfocitos T, así como su regulación y diferenciación.	O43557	
CD360	Receptor α de IL-21 Receptor de interleucina nuevo	+	+	+	+		+			+	Receptor de la IL-21, capaz de promover la proliferación, citotoxicidad y la actividad antitumoral de células NK, NKT y linfocitos T CD8+. Su expresión es necesaria para la generación de linfocitos B de memoria y células plasmáticas.	Q9HBE5	
CD361	Integrina viral ecotrópica, homólogo del sitio 2B (EVI-2B)	+	+	+	+	+					Proteína trasmembranal de tipo I. Esta molécula está pobremente caracterizada y se desconoce su función específica.	P34910	
CD362	Fibroglicano Proteína del proteoglicano heparan sulfato (HSPG) Sindecan-2 (SDC2)	+	+	+							Proteoglicano de superficie celular que soporta el heparan sulfato. Cuando se encuentra fosforilado en su región variable puede unirse al TGF-β. A su vez, se ha involucrado con la regulación del comportamiento y la morfología de células transformadas.	P34741	

booksmedicos.org

CLASIFICACIÓN CD	NOMBRES ALTERNATIVOS	LINFOCITOS T	LINFOCITOS B	MONOCITOS/MACRÓFAGOS	CÉLULAS NK	CÉLULAS DENDRÍTICAS	GRANULOCITOS	CÉLULAS MADRE	ERITROCITOS	PLAQUETAS	FUNCIÓN	UNIPROT	GENES/FENOTIPO
CD363	Receptor 1 de la proteína de diferenciación endotelial acoplado a proteína G. Receptor 1 de la esfingosina 1 fosfato (S1PR1)	+	+		+						Participa en la migración. Es importante para el egreso de linfocitos T maduros del timo y de órganos linfoides secundarios, así como la migración de las células plasmáticas a la circulación y a la médula ósea.	P21453	

La información sobre las moléculas CD se consultó en las bases de datos de Uniprot: www.uniprot.org; Protein data bank: http://www.rcsb.org y eBioscience: www.wbiosciece.com.

Las letras minúsculas agregadas a algunos números CD se refieren a moléculas que codifican múltiples genes o que pertenecen a familias de proteínas estructuralmente relacionadas; por ejemplo CD1a, CD1b, CD1c.

OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Men* es un catálogo que se actualiza continuamente, de genes humanos y desórdenes genéticos, así como su tratamiento, muestra un enfoque particular de la relación molecular entre las variaciones genéticas y la expresión del fenotipo.

Abreviaturas: ADCC, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; ADP, adenosin difosfato; ATP, adenosin trifosfato; BCR, receptor del linfocito B; CEA, antígeno carcinoembrionario; CSF, Factor estimulante de colonias; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos; HIV, virus de la inmunodeficiencia humana; ICAM, molécula de adhesión intercelular; IFN, interferón; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; LFA, antígeno asociado a la función del linfocito; LPS, lipopolisacárido; MAC, complejo de ataque a la membrana; MadCAM, molécula de adhesión celular direccionalizadora del tejido vascular de mucosa; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, células *natural killer*; SIV, virus de la inmunodeficiencia de simios; SNC, sistema nervioso central; TCR, receptor del linfocito T; TLR, receptor tipo *toll*; TNF, Factor de necrosis tumoral; VCAM, molécula de adhesión celular vascular.

booksmedicos.org

Apéndice C

Glosario

Adyuvante: sustancia(s) que incrementa(n) la respuesta inmunológica al disminuir su solubilidad e incrementar la exposición del antígeno.

Adyuvante completo de Freund: emulsificación con aceite mineral que libera lentamente antígenos micobacterianos, permitiendo desarrollar una respuesta inmunológica eficiente e intensa. Se puede mezclar con otros antígenos para intensificar la respuesta contra el antígeno problema.

Adyuvante incompleto de Freund: compuestos grasos que al ser inoculados junto con un antígeno disminuyen su solubilidad y aumentan su exposición, estimulando paulatina y sostenidamente una respuesta inmunológica en contra del antígeno.

Afinidad: es la fuerza resultante entre la atracción y la repulsión entre el paratopo y el epítope; puede ser expresada con la constante de disociación.

Alelo: una de las copias de un gen.

Alergia: es la manifestación clínica de la atopia. La desarrollan personas susceptibles a un antígeno ubicuo que ingresa al organismo y se asocia con la liberación de histamina y a la producción de anticuerpos IgE.

Aloanticuerpo: anticuerpos dirigidos contra aloantígenos; están presentes en algunos, pero no en todos los individuos de una especie (p. ej., HLA).

Aloantígeno: antígeno proveniente de otro individuo de la misma especie, cuyos epítopos característicos son resultado del polimorfismo genético (como ocurre en las moléculas del MHC).

Aloinjerto: tejido que se transplanta entre individuos de la misma especie.

Alorreacción: reacción generada cuando el sistema inmunológico identifica tejido trasplantado proveniente de otro individuo. Es mediado por diferentes mecanismos celulares y humorales de la respuesta inmunológica.

Alotipo: pequeñas diferencias en la estructura de las regiones constantes de las cadenas ligeras o pesadas de una inmunoglobulina entre individuos de una misma especie, que pueden ser reconocidas como aloantígenos.

Aminas biogénicas: serie de compuestos que se generan durante la degradación de algunos aminoácidos (p. ej., tiramina, histamina, fenetilamina, entre otros).

Aminas vasoactivas: compuestos de bajo peso molecular con grupos amino, que inducen la modificación de la permeabilidad y el diámetro de los vasos sanguíneos. Son mediadores fundamentales del proceso inflamatorio.

Anafilaxia: respuesta intensa e inmediata de los órganos y tejidos ante alérgenos, mediada por sustancias químicas liberadas por degranulación de células cebadas.

Anafilatoxinas: péptidos C3a, C4a y C5a liberados durante la activación del complemento. Se unen a los receptores en la membrana de las células cebadas, que en respuesta liberan sus componentes vasoactivos y proinflamatorios.

Anergia clonal: mecanismo de tolerancia periférica, en el que una célula reconoce un determinado antígeno y no genera una respuesta efectora.

Angiogénesis: es el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de capilares preexistentes. Requiere de la activación de células endoteliales y la participación de factores solubles y receptores.

Anillo de Waldeyer: conjunto de estructuras formadas por tejido linfoide que se encuentran en la faringe. El anillo de Waldeyer está constituido por las amígdalas faríngeas, tubáricas, palatinas y linguales.

Anticuerpos: proteínas producidas por linfocitos B, que tienen la capacidad de interactuar específicamente con un antígeno determinado.

Anticuerpos anticardiolipina: anticuerpos antifosfolípidos, en particular contra cardiolipinina. Su hallazgo puede ser o no patológico. En este último caso, los anticuerpos anticardiolipina pueden asociarse a síndrome antifosfolípidos y lupus eritomatoso sistémico (LES), entre otras enfermedades autoinmunes.

Anticuerpos monoclonales: inmunoglobulinas que provienen de una sola clona y presentan un idiotipo homogéneo entre ellas. En la actualidad se utilizan con fines diagnósticos y terapéuticos en un amplio grupo de padecimientos.

Antígeno: cualquier partícula capaz de interactuar con los productos de la respuesta inmunológica.

Antígeno dependiente de linfocitos T: antígenos peptídicos que inducen la activación y diferenciación de linfocitos T, generando memoria y diferentes poblaciones T efectoras.

Antígeno independiente de linfocitos T: estos antígenos son capaces de inducir la producción de anticuerpos sin necesidad de la cooperación de los linfocitos T. En general, los antígenos timo independientes dan lugar a la producción de IgM con escasa maduración de la afinidad y una pobre memoria.

Antígeno leucocitario humano: también conocido como HLA, por sus siglas en inglés. Son proteínas que pertenecen al complejo principal de histocompatibilidad (MHC).

Antígeno leucocitario humano DM: molécula expresada en células presentadoras profesionales que participa durante el proceso de presentación removiendo el CLIP, permitiendo la competencia de péptidos derivados del procesamiento antigénico por el nicho de las moléculas del MHC II.

booksmedicos.org

Antisuero: suero hiperinmune utilizado para bloquear toxinas (sueros antivenenos).

Apoptosis: serie de mecanismos mediados por múltiples moléculas o ligandos cuyo destino final es generar la muerte celular, de ahí el nombre de muerte celular programada.

Atopia: estado genéticamente determinado para desarrollar una respuesta de hipersensibilidad de tipo I ante cierto tipo de antígenos denominados alergenos.

Autoanticuerpo: se denomina así al anticuerpo IgG o IgM capaz de reconocer antígenos propios.

Autofagia: proceso catabólico en el cual el citoplasma secuestra material del interior celular en vesículas de doble membrana para un eventual reciclado de las moléculas.

Autoinmunidad: se refiere a los mecanismos inmunológicos que un individuo genera contra sus propios antígenos.

Avidez: es la fuerza de unión entre un anticuerpo y su ligando.

Bacilo Calmette-Guérin: cepa vacunal contra tuberculosis aislada de *Mycobacterium bovis*. Se recomienda su aplicación después del nacimiento y hasta los 14 años de edad (altamente eficaz contra infecciones extrapulmonares, miliar y meníngea).

Bacteria intracelular: bacteria que por sus requerimientos metabólicos se desarrolla en el citoplasma celular.

Bacterias piógenas: son aquellas que favorecen la formación de un exudado formado por el acúmulo de detritus celulares y bacterianos (conocidos como pus); algunas bacterias que favorecen este fenómeno son los *Staphylococcus* y los *Streptococcus*.

Basófilos: células leucocitaria con núcleo bilobulado, con citoplasma rico en gránulos que contienen histaminas, leucotrienos, lisozimas. Contribuyen al reclutamiento leucocitario, la activación del tejido estromal, la remodelación de tejidos y la angiogénesis.

Bazo: tejido linfoide secundario conformado por tejido conjuntivo que contiene ramificaciones de la arteria esplénica, alrededor de la cual se conforman la pulpa roja y la pulpa blanca.

Beta-2 microglobulina: dominio de inmunoglobulina que estabiliza la molécula del MHC de clase I mediante la unión a la cadena α, conformado por 75 a 110 residuos de aminoácidos y estabilizado por un puente de cisteína.

Bolsa de Fabricio: órgano linfoide primario en las aves, encargado de la hematopoyesis e involucrado en el desarrollo de linfocitos B.

Boost: en relación con la inmunología, se refiere al incremento, elevación o aumento de los parámetros inmunológicos.

Bradicinina: péptido vasoactivo de vida corta que favorece la vasodilatación y la permeabilidad vascular; su acción es lenta. Es producido por la acción de la enzima calicreína e inactivado por las cinasas.

C3 convertasa: enzima de la vía del complemento que pertenece a la familia de las serín proteasas y favorece la rotura de C3 en C3a y C3b. En la vía clásica está constituida por C4b2a y en la vía alterna está conformada por C3bBb.

C5 convertasa: enzima de la vía del complemento que pertenece a la familia de las serín proteasas y favorece la rotura de C5 en C5a y C5. En la vía clásica está constituida por C4b2a3b y en la vía alterna está conformada por C3bBbC3b.

Cadena J: proteína de unión encontrada en anticuerpos del isotipo IgM pentamérica e IgA dimérica.

Cadena ligera de inmunoglobulina: parte de la estructura de las inmunoglobulinas, está conformada por dos dominios, uno variable que interacciona con el antígeno y otro constante, con una longitud total entre 210 y 220 aminoácidos.

Cadena pesada de inmunoglobulina: parte de la estructura de las inmunoglobulinas, conformada por varios dominios, uno variable que interacciona con el antígeno y tres o cuatro constantes, que definen el isotipo de las inmunoglobulinas.

Cambio de isotipo: es el cambio de clase de anticuerpos que un linfocito B produce favorecido por el microambiente de citocinas. Un ejemplo es el cambio de isotipo de IgM de la respuesta primaria a IgG de la respuesta secundaria.

Caquexia: estado de deterioro generalizado que se caracteriza por un adelgazamiento extremo, secundario a desnutrición, atrofia muscular, fatiga y debilidad. Es un signo de una afección clínica grave, asociado a cáncer y procesos infecciosos crónicos, entre otros padecimientos (p. ej., tuberculosis y anorexia).

Cariotipo: análisis que determina el número y la forma de los cromosomas provenientes de una muestra de líquido amniótico, sangre, médula ósea o células provenientes de tejidos.

Caspasas: familia extensa de proteínas que median los fenómenos de apoptosis.

Catepsina: enzima hidrolítica de amplio espectro que se encuentra principalmente en los fagolisosomas y actúa de manera preferente a pH ácido; está involucrada en procesos de reabsorción ósea.

Célula cebada: *véase* mastocito.

Célula plasmática: célula productora de anticuerpos; es el estadío de diferenciación final de las células B. Se encuentra en forma abundante en los ganglios linfáticos cercanos a la zona de inflamación y su tiempo de vida media es variable.

Célula presentadora de antígeno (CPA): son aquellas células (macrófagos, células dendríticas y linfocitos B) que pueden expresar de forma constitutiva moléculas del MHC de clase II, expresan receptores genéricos mediante los cuales pueden reconocer y, luego, fagocitar, procesar y presentar antígenos en el contexto molecular de MHC de clase II.

Células *by-stander*: son aquellas células que de manera incidental se ven afectadas por los fenómenos inflamatorios que suceden en torno suyo.

Células de Kupffer: células fagocíticas presentes en los capilares del hígado, también conocidas como células fagocíticas mononucleares.

Células de Langerhans: células dendríticas diferenciadas que se encuentran en la epidermis, se dividen *in situ* y expresan receptores para el Fc de las inmunoglobulinas y moléculas del MHC clase II.

Células de memoria: linfocitos (T o B) de larga vida antígeno-específicos que potencializan en tiempo y magnitud la respuesta secundaria al antígeno que las indujo.

Células de Paneth (epitelio intestinal): es uno de los principales tipos celulares presentes en el intestino. Contribuyen a la respuesta inmunitaria en la mucosa intestinal debido a que contienen gránulos con peptidasas y proteínas antibacterianas.

Células dendríticas: células presentadoras de antígeno altamente eficientes, comunican la respuesta inmunológica innata con la adaptativa.

Células dendríticas foliculares: son el tipo celular predominante en el estroma de los folículos primarios y secundarios. Presentan antígenos sin procesar y son capaces de secuestrar complejos inmunológicos.

Células efectoras: son las células del sistema inmunológico que en respuesta a un estímulo desempeñan las funciones es-

booksmedicos.org

pecíficas finales asociadas a los mecanismos de defensa del organismo.

Células epiteliodes: células derivadas de macrófagos presentes en granulomas como en la lepra, con citoplasma abundante eosinofílico.

Células espumosas: células derivadas de macrófagos, contienen lipoproteínas de baja densidad (LDL) modificadas. En algunos casos pueden encontrarse en las placas ateroscleróticas.

Células gigantes: referente a macrófagos que se unen formando cuerpos multinucleados. Suelen ser consecuencia de infecciones y con frecuencia forman granulomas. Existen diversos subtipos.

Células M: células que se encuentran en el epitelio intestinal que está sobre las placas de Peyer, cuya función es seleccionar antígenos de la luz intestinal y transportarlos hacia el tejido linfoide subyacente.

Células mieloides: linaje derivado de células hematopoyéticas pluripotenciales que incluye los granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), las células cebadas, los macrófagos y las células dendríticas de origen mieloide.

Células pluripotenciales: células autorrenovables y con capacidad para diferenciarse en células progenitoras especializadas.

Centros germinales: áreas de proliferación de linfocitos B en los folículos de los órganos linfoides secundarios. En éstos, los linfocitos B incrementan la diversidad del repertorio de sus inmunoglobulinas, cambian el isotipo, incrementan su afinidad y se generan linfocitos B de memoria.

Choque anafiláctico: es la forma más grave de una hipersensibilidad de tipo I; puede generar la muerte del individuo si no es tratado con rapidez.

Ciclosporina: polipéptido con potentes propiedades inmunosupresoras, cuyo principal modo de acción es la inhibición de la activación de los linfocitos T.

Citidin desaminasa inducida por activación (AID): es una enzima implicada en la hipermutación somática, la recombinación genética y el cambio de clases de anticuerpos en los linfocitos B.

Citocinas: proteínas que coordinan, modulan y regulan las funciones leucocitarias; además, permiten una comunicación bidireccional con el sistema nervioso y endocrino por medio de una familia de cinco tipos de receptores.

***Cluster of differentiation* (CD):** es un tipo de nomenclatura estandarizada que identifica moléculas que en su mayoría se encuentran sobre la superficie celular.

Colectinas: son lectinas tipo C (dependientes de Ca^{2+}), que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés). En su estructura proteínica se identifican cuatro regiones: un dominio amino-terminal rico en cisteínas, un dominio similar al colágeno, un dominio alfa-hélice y un dominio carboxilo-terminal que reconoce carbohidratos. Entre sus miembros están la proteína que une manosa (MBL) y la proteína surfactante A y D (SP-A y SP-D).

Complejo BCR: es el receptor de linfocitos B, constituido por una inmunoglobulina de superficie acompañada de Ig-α e Ig-β (CD79a y CD79b).

Complejo TCR: conjunto de proteínas expresadas sobre la superficie de los linfocitos T. Está conformado por el TCR, el CD3 y dímeros de las cadenas ζ; actúa intensificando la transducción de señales inducidas por el reconocimiento antigénico.

Complejos inmunológicos: nombre que se le da a la unión entre un antígeno y su anticuerpo. Se encuentran por lo general de forma soluble. Los complejos inmunológicos son retirados de la circulación por mecanismos inducidos por proteínas y receptores de complemento. La acumulación de complejos inmunológicos circulantes puede generar daño por depósito de los mismos.

Complemento: sistema constituido por proteínas presentes en sangre; al activarse favorece una serie de funciones inmunológicas que culminan con la lisis de la célula blanco.

Componente secretor: polipétido derivado del receptor para inmunoglobulina polimérico (pIgR- *polymeric immunoglobulin receptor*) que está unido a IgA dimérica y permite que dicho isotipo de inmunoglobulina sea transportado mediante células epiteliales, lo que ocasiona que este anticuerpo sea el más abundante en las mucosas.

Conducto torácico: también llamado conducto linfático izquierdo. Es un vaso linfático de comunicación entre las estructuras abdominales y torácicas que drena la linfa de la mayor parte de las estructuras del cuerpo (excepto el cuadrante superior derecho) y concluye su drenaje en la vena subclavia izquierda.

Cultivo mixto de linfocitos: medida de histocompatibilidad en el *locus* HLA. Los linfocitos de sangre periférica de dos individuos A y B se mezclan, procurando que uno de ellos se encuentre inactivo para determinar el índice de proliferación del segundo. De la diferencia de proliferación entre el problema y el control se puede establecer el nivel de histocompatibilidad relativo entre el receptor y probables donantes.

Decidua (embarazo): capa funcional del endometrio durante el estado de gravidez y que forma parte de la porción materna de la placenta.

Defensinas: proteínas catiónicas que se adhieren preferentemente a las membranas bacterianas y ejercen funciones de formación de poros y quimiotaxis, así como regulación de la respuesta inmunológica.

Degranulación: se refiere al vaciamiento del contenido vesicular de células con contenido granular, como los neutrófilos, basófilos, células cebadas y, en algunos casos, los macrófagos.

Deleción clonal: *véase* tolerancia central.

Desensibilización: mecanismo natural o artificial mediante el cual se induce la anergia clonal periférica. Un ejemplo es la desensibilización antígeno específica inducida en el tratamiento de enfermedades alérgicas.

Determinante antigénico: porción tridimensional que es reconocida de forma complementaria por un receptor (p. ej., epítopo:paratopo, TCR:MHC).

Diacil glicerol (DAG): molécula lipídica que actúa como segundo mensajero; es el segundo producto resultado de la degradación del fosfoinositol difosfato (PIP2) por la fosfolipasa C-γ y participa en la vía de activación del NF-κB.

Diversidad inmunológica: se refiere a la amplitud del repertorio de reconocimiento antigénico de BCR y TCR de un individuo como resultado de la recombinación de las regiones VDJ y VJ.

Dominio estructural de inmunoglobulina: unidad estructural fundamental de moléculas de adhesión y anticuerpos. Consta de 70 a 110 residuos de aminoácidos estabilizados por un enlace de cisteínas y que están organizados en cadenas β plegadas.

Ectoparásito: se refiere a un parásito que vive en la superficie del organismo huésped.

Efecto citopático viral: al inicio se refería a los cambios morfológicos que sufre una célula y que pueden ser observados al microscopio óptico durante una replicación viral; sin embargo, en la actualidad se sabe que a la par de los cambios morfoló-

booksmedicos.org

gicos hay cambios bioquímicos y moleculares en las células infectadas.

Eicosanoides: derivados lipídicos que participan en la respuesta inflamatoria; provienen de ácidos grasos omega 3 y omega 6. Existen múltiples subfamilias de eicosanoides como prostaglandinas, prostaciclinas, tromboxanos, lipoxinas, leucotrienos, entre otras.

Endocitosis: son los procesos termodinámicamente favorecidos por los cuales una célula introduce moléculas grandes o partículas a su interior.

Endosoma: estructura que se forma durante el proceso de endocitosis y contiene lo que la célula ha engullido, por eso está limitado por una membrana.

Endotelio: es la capa que recubre el interior de los vasos sanguíneos.

Endotelio venoso alto (HEV): área especializada del endotelio que permite la migración celular desde los órganos linfoides hasta el torrente sanguíneo.

Endotoxinas: productos de estrés bacteriano que inducen una respuesta inmunológica policlonal (p. ej., lipopolisacáridos).

Enfermedad del suero: síndrome resultante de la administración excesiva de sueros hiperinmunes. Se manifiesta con fiebre súbita, insuficiencia renal aguda y, en algunos casos, insuficiencia respiratoria.

Enfermedad injerto contra huésped (GvsHD): se presenta como resultado de una incompatibilidad genética entre el huésped y el injerto; en forma específica se refiere al trasplante de medula ósea. Este fenómeno se presenta naturalmente de forma aguda, aunque el uso de fármacos inmunosupresores lo ha convertido en un proceso de rechazo crónico. Tiene una incidencia de 3 a 5% e implica múltiples mecanismos inmunológicos, aunque destacan los mediados por anticuerpos.

Eosinófilo: célula granulocítica bilobulada, mide aproximadamente 2 a 17 μm de diámetro y representa de 1 a 5% del total de leucocitos en sangre. Está involucrada en la protección contra infecciones parasitarias.

Epítope: región expuesta presente en los antígenos, la cual es reconocida de forma complementaria por el paratopo conformado por el conjunto de CDR del dominio variable de las cadenas pesadas y ligeras de los anticuerpos.

Especies reactivas de nitrógeno (RNS): elementos antimicrobianos formados en el interior de las células fagocíticas por la participación de la iNOS que genera L-citrulina y NO a partir de la L-arginina.

Especies reactivas de oxígeno (ROS): elementos antimicrobianos inducidos por la participación de la NADPH oxidasa y la SOD en células fagocíticas que inducen la formación de iones superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo (OH^-) y halogenuros como hipoclorito ($HOCl^-$).

Especificidad: la capacidad de la respuesta inmunológica de reconocer antígenos mediante los receptores de los linfocitos T y B.

Estallido respiratorio: proceso químico desencadenado por el reconocimiento antigénico y la fagocitosis del mismo, por medio del cual se induce la producción de intermediarios reactivos de oxígeno, intermediarios reactivos de nitrógeno e intermediarios reactivos de cloro y yodo, que actúan como agentes oxidantes de las partículas fagocitadas.

Estimulación autocrina: es una variante de la estimulación endocrina en la que una célula expresa un receptor para un ligando que ella misma secreta.

Estimulación paracrina: tipo de comunicación celular que mediante la secreción de una molécula soluble induce algún tipo de efecto en todas las células que expresen el receptor para la molécula secretada.

Expansión clonal: proliferación de una célula con una misma carga genética. En linfocitos, esta carga genética idéntica significa la misma especificidad de reconocimiento antigénico. Teoría propuesta por Susumu Tonegawa.

Factor activador de plaquetas (PAF): es un mediador bioquímico liberado por células de la inmunidad innata. Se asocia a la agregación de las plaquetas y también a diversas funciones efectoras de los leucocitos. Es un potente quimioatrayente y mediador de la inflamación.

Factor B: proteína de fase aguda que participa en la vía alterna del complemento. Al ser escindido por el factor D genera una unidad no catalítica (Ba) y una unidad catalítica (Bb) que formarán parte de las convertasas de la vía alterna.

Factor D: serín proteasa que se encuentra en el suero. Participa en la vía alterna de activación del complemento (corta al factor B unido a C3b para formar C3bBb).

Factor de necrosis tumoral α (TNF-α): citocina proinflamatoria principalmente producida por macrófagos. Induce fiebre y apoptosis; inhibe la reproducción viral y la tumorogénesis. Es parte de las proteínas de reacción de fase aguda.

Factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF): citocina secretada por diversos tipos celulares incluyendo linfocitos T y macrófagos. Tiene propiedades proinflamatorias al contrarrestar el efecto antinflamatorio de glucocorticoides.

Factor nuclear kB: familia de proteínas involucradas en la transcripción nuclear de señales que controlan numerosos procesos inmunológicos, de crecimiento, desarrollo y apoptosis.

Factor P: componente del complemento que participa en la activación por la vía alterna o de la properdina. Estabilizador de la serín proteasa formada por C3b y el factor Bb activado.

Factor reumatoide: existen varios tipos de factores reumatoides, el más frecuente es un anticuerpo del isotipo IgM contra una IgG. Aunque inicialmente fue descrito en afecciones articulares y reumáticas (de ahí su nombre), el factor reumatoide puede incrementarse en infecciones crónicas.

Fagocitosis: proceso dependiente de energía llevado a cabo por neutrófilos, macrófagos y células dendríticas que incorporan elementos del exterior (por lo general más pequeños, como bacterias, desechos o partículas) y los degradan por medio de enzimas.

Fenotipo: conjunto de caracteres visibles de un individuo.

Ficolinas: proteínas solubles que funcionan como receptores de PAMP. Su estructura está formada por un dominio tipo colágeno y otro tipo fibrinógeno con actividad de lectina, por lo regular específica para N-acetilglucosamina. Las ficolinas más comunes incluyen a FCN-1-FCN3.

Fitohemaglutinina (PHA): mitógeno policlonal de la familia de las lectinas, que es utilizado *in vitro* para evaluar la función celular.

Formación de rosetas B: fenómeno en el cual los linfocitos B son rodeados por acúmulos de eritrocitos, los cuales están cubiertos por anticuerpos y moléculas del complemento.

booksmedicos.org

Formación de rosetas T: complejo inmunológico formado por la unión de linfocitos T a eritrocitos de carnero. La propiedad de formar rosetas permite distinguir a los linfocitos T de los linfocitos B, ya que estos últimos no son capaces de formar estas estructuras.

Fracción Fab: es un producto de la digestión de las inmunoglobulinas por la enzima pepsina. Tiene la capacidad de reconocer a su antígeno e inducir reacciones de aglutinación y precipitación.

Fracción Fc: se refiere al fragmento cristalizable de los anticuerpos; por lo tanto, no tiene capacidad para reaccionar con el antígeno. Presenta diferentes funciones que dependen de la unión del antígeno al fragmento Fab, tales como la activación del complemento, la unión a células fagocíticas (fagocitosis) y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC), en el cual la célula blanco recubierta por los anticuerpos es destruida vía el receptor para Fc presente en las NK, los macrófagos y los PMN.

Ganglio linfático: órgano linfático secundario constituido por una cápsula formada por la confluencia de dos o más vasos linfáticos. Tiene vasos linfáticos aferentes y eferentes, un endotelio venoso alto y hacia su interior está organizado por regiones de linfocitos T y folículos de linfocitos B primarios y secundarios.

Gen activador de la recombinación 1 y 2 (RAG-1 y RAG-2): proteínas que se expresan durante los estadios de maduración de los linfocitos T y B. Participan en la recombinación somática de las regiones VDJ y VJ, para generar los receptores correspondientes en cada tipo celular.

Gen de la región constante α: unidad dentro del genoma que codifica para la región constante de las inmunoglobulinas del isotipo IgA.

Gen de linfoma de linfocitos B 2 (bcl-2): molécula de la familia de las caspasas, cuya función biológica es regular el fenómeno de apoptosis. Su expresión en células tumorales está asociada más a la sobrevida que a la muerte celular.

Granulocitos: denominación genérica que reciben neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

Granzimas: conjunto de serín proteasas que inducen la activación de rutas de muerte celular; son secretadas por linfocitos T, células reguladoras, NK y células mieloides. Inducen una rápida pérdida de la integridad de membrana, condensación de cromatina, daño en el DNA y despolarización mitocondrial.

Grupo sanguíneo ABO: clasificación que utiliza la expresión de carbohidratos denominados A, B y un grupo nulo denominado O (del alemán *null blutgruppe*) sobre la membrana de los eritrocitos. Es la más empleada para caracterizar el grupo sanguíneo desde el siglo pasado.

Grupo sanguíneo Duffy: grupo sanguíneo que utiliza la expresión de glucoproteínas con siete dominios transmembranales de la familia de los receptores acoplados a proteínas G. Las proteínas Duffy actúan como receptores de citocinas inflamatorias y como receptores de *Plasmodium vivax*.

Grupo sanguíneo I: antígeno caracterizado por glucolípidos y glucoproteínas que presentan dominos repetidos de N-acetil lactosamina. En los eritrocitos fetales el antígeno se denomina i, mientras que en los adultos se denomina I.

Grupo sanguíneo Rh: se refiere a la expresión de la proteína transmembranal D sobre la superficie de los eritrocitos; aquellos que la expresan se consideran como positivos. Constituye el segundo grupo sanguíneo más importante en el mundo.

Haplotipo de MHC: combinación de *locus* de la región del complejo principal de histocompatibilidad de clase II que brinda resistencia o susceptibilidad al individuo que la expresa.

Hapteno: cualquier molécula que por su simplicidad estructural es incapaz de producir una respuesta inmunológica, a menos que se encuentre acoplada a una proteína acarreadora.

Hemaglutinación: es la aglutinación de eritrocitos. Se basa en el reconocimiento de los antígenos de superficie de los eritrocitos por anticuerpos o lectinas que al interaccionar con las estructuras reconocidas sobre la membrana eritrocitaria inducen la aglutinación. Se aplica para determinar los grupos sanguíneos.

Hibridoma: línea celular híbrida entre linfocitos B provenientes de un animal inmunizado y células transformadas. Los hibridomas son capaces de producir anticuerpos monoclonales para uso terapéutico.

Hipersensibilidad: mecanismos de daño inducidos por una sobreactivación de la respuesta del sistema inmunológico. Clásicamente descritas como hipersensibilidades I, II, III y IV.

Hipersensibilidad por contacto: mecanismo de hipersensibilidad tipo I.

Hipersensibilidad retardada (DTH): mecanismo de respuesta exacerbada mediada por linfocitos y macrófagos. Un ejemplo es la respuesta a un cuerpo extraño.

Histamina: es una amina vasoactiva que tiene funciones como neurotransmisor y está involucrada en procesos inflamatorios. Es producida principalmente por mastocitos y basófilos. Favorece la permeabilidad capilar.

Histocompatibilidad: término que describe que existe semejanza genética entre dos tejidos. Inicialmente se refería a la semejanza en la expresión de moléculas de HLA.

Idiotipo: es el compromiso antigénico que posee un anticuerpo y la clona de la que proviene.

Inflamación: respuesta que se genera como resultado de una irritación, lesión o infección. Está mediada por múltiples moléculas (denominadas mediadores inflamatorios solubles) y por células que se activan en forma secuencial con la intención de limitar el daño y remover la fuente antigénica.

Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP): mecanismos de regulación que impiden la liberación de formas maduras de citocinas, receptores solubles y otras metaloproteinasas expresadas en la matriz extracelular, regulando de este modo sus niveles circulatorios (p. ej., macroglobulina α2, expresada en plasma y fluidos extracelulares).

Inmunidad activa artificial: es resultado de la interacción intencionada entre una fuente antigénica y un individuo; culmina con la generación de linfocitos T y B de memoria. Un ejemplo clásico son las vacunas.

Inmunidad activa natural: se genera como resultado de la interacción casual entre el individuo y un microorganismo y que es capaz de generar en su fase final linfocitos T y B de memoria. Un ejemplo es la infección por varicela.

Inmunidad adaptativa: es aquella que involucra la generación de células de memoria tanto de linfocitos T como de linfocitos B.

Inmunidad celular: es aquella que implica la participación de leucocitos. Históricamente esta denominación incluye la respuesta de macrófagos y linfocitos, y se remonta a los tiempos en los que se consideraba que la respuesta inmunológica se dividía en humoral y celular.

Inmunidad humoral: históricamente se le conoce como aquella mediada por anticuerpos y el complemento.

booksmedicos.org

Inmunidad innata: fase de la respuesta inmunológica mediada por células y receptores genéricos que inician el reconocimiento de lo no propio.

Inmunidad pasiva artificial: estado de protección inducido por anticuerpos específicos o por células inmunocompetentes preformadas y transferidas por métodos artificiales.

Inmunodeficiencia primaria: disminución funcional o en número de los componentes del sistema inmunitario, debida a trastornos hereditarios o genéticos en la respuesta inmunológica.

Inmunodeficiencias: conjunto de alteraciones en el número o la función de alguno de los componentes del sistema inmunológico. Las inmunodeficiencias pueden ser de origen genético (primarias) o adquiridas (secundarias).

Inmunoedición: es la capacidad del sistema inmunológico de seleccionar los péptidos con mayor capacidad antigénica e inmunogénica por medio de la afinidad de los mismos a diversos receptores.

Inmunofenotipo: conjunto de características inmunológicas que permiten diferenciar una célula en particular. Anteriormente el inmunofenotipo se refería en exclusiva a la expresión de moléculas sobre las membranas celulares; en la actualidad el inmunofenotipo se ha extendido a la caracterización de moléculas intracelulares y moléculas solubles (p. ej., el inmunofenotipo de una célula reguladora podría ser $CD4^+CD25^+FoxP3^+IL\text{-}10^+$).

Inmunógeno: sustancia capaz de inducir una respuesta inmunológica contra sí misma mediada por factores humorales o celulares.

Inmunorregulación: conjunto de mecanismos celulares y moleculares que regulan la respuesta inmunológica para la eliminación de elementos no propios con mínimo daño a los tejidos propios.

Inmunoterapia: incluye una serie de tratamientos en los que se modifica la respuesta inmunológica del individuo. Es un término extraordinariamente amplio que engloba tratamientos biológicos con citocinas, células e inclusive antígenos.

Inmunovigilancia: teoría según la cual la respuesta inmunológica vigila que las células se mantengan saludables e identifica las que desarrollan características tumorales para reaccionar en su contra y eliminarlas.

Integrinas: son moléculas de adhesión formadas por heterodímeros. Existen varios tipos de integrinas (p. ej., las integrinas leucocitarias CD11a/CD18).

Interferón tipo II: citocina de tipo II, principal factor de activación de macrófagos y determinante en la diferenciación de linfocitos Th1. También promueve el cambio de clase a ciertos isotipos de IgG.

Interferones tipo I: llamados así porque originalmente se observó que tenían la capacidad de interferir con la replicación viral. En la actualidad constituyen un grupo de citocinas que pueden ser producidas por varios tipos celulares y que incluyen otras actividades, como inmunomodulación y antiproliferación. Los interferones de tipo I incluyen al IFN-α e IFN-β.

Isotrasplante: proceso de trasferir órganos o células entre individuos genéticamente idénticos o en el mismo individuo.

Leucotrienos: compuestos derivados del ácido araquidónico por la vía anabólica de la 5-lipooxigenasa. Descritos en leucocitos, tienen tres dobles enlaces conjugados, de lo que deriva su nombre. Provocan contracción de músculo liso, lo que incrementa la permeabilidad vascular.

Línea celular: cultivo de células modificadas con alta capacidad de proliferación *in vitro*, con las mismas características del tejido de origen. Las líneas celulares pueden ser continuas o finitas. Las primeras se refieren a aquellas líneas que han podido ser subcultivadas *in vitro* al menos 70 veces. Las segundas se refieren a líneas celulares que tienen un número limitado de subcultivos, por lo general 50 veces.

Linfocitos intraepiteliales (IEL): son linfocitos que se encuentran entre los epitelios. Los más estudiados son los IEL de las mucosas. Algunos reportes experimentales sugieren que estos linfocitos tienen funciones inmunorreguladoras.

Linfocitos T: células mononucleares de origen linfoide que maduran en el timo. En su mayoría reconocen a su antígeno en el contexto molecular del MHC y se dividen principalmente en dos grandes grupos: los linfocitos T cooperadores que secretan citocinas, y los T citotóxicos que secretan granzimas y perforinas.

Linfocitos T citotóxicos: son una subpoblación linfocitaria $CD3^+CD8^+$, reconocen antígenos en el contexto molecular MHC I, tienen la capacidad de eliminar células infectadas por virus o células transformadas y son relevantes en la defensa del hospedero contra patógenos intracelulares.

Linfocitos T cooperadores 3 (Th3): linfocitos $CD3^+CD4^+$ productores de TGF-β, que participan en la inducción de la tolerancia inmunológica.

Linfocitos T cooperadores 9 (Th9): linfocitos $CD3^+CD4^+$ dependientes de TGF-β e IL-4 productores de IL-9. Su participación es relevante en la respuesta inmunológica contra helmintos, así como en procesos de asma, cáncer y enfermedades autoinmunes.

Linfocitos T cooperadores 17 (Th17): las células Th17 constituyen una población de linfocitos T CD4 productores de IL-17. Los linfocitos Th17 requieren del factor de transcripción ROR-γt para su diferenciación. Los linfocitos Th17 son capaces de producir de la IL-17A a la IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-23.

Linfocitos T doble positivos: linfocitos inmaduros que expresan CD4 y CD8 en su superficie.

Linfocitos T reguladores (Treg): subpoblación de linfocitos T $CD25^+Foxp3^+$ dependientes de la estimulación por IL-10 y TGF-β.

Linfopoyetina (estromal tímica): se conoce también como TSLP (por sus siglas en inglés *Thymic Stromal Lymphopoietin*). Es una citocina que favorece la maduración de los linfocitos T en timo.

Linfotoxina: también llamada TNF-β. Tiene efectos citolíticos y citostáticos en las células tumorales, es una citocina proinflamatoria y es capaz de activar células endoteliales y neutrófilos.

Lipopolisacárido (LPS): componente abundante de las bacterias gramnegativas que puede ser reconocido por distintos receptores leucocitarios.

Lisosomas: organelos que contienen enzimas capaces de degradar proteínas y ácidos nucleicos asociados a proteínas. Participan activamente en los fenómenos de fagocitosis.

Lisozima (muraminidasa): enzima presente en células granulocíticas que favorece la hidrólisis de las uniones entre ácido N-acetilmuramínico y la N-acetil-D-glucosamina presentes en peptidoglucanos y ciclodextrinas, que son compuestos característicos de la pared celular de las bacterias.

Macrófagos: células presentadoras profesionales de la línea mielocítica con capacidad fagocítica. Su forma inmadura se presenta en la sangre y se denomina monocito; su forma madura se encuentra en los tejidos. Tienen la capacidad de reconocer, fagocitar, procesar y presentar antígenos en el contexto molecular MHC clase II.

booksmedicos.org

Marcador tumoral: toda aquella proteína expresada de manera anormal en tiempo, concentración o región anatómica asociada a la presencia de un tumor.

Mastocito: también conocido como célula cebada. Es una célula ovalada con protuberancias y núcleos exocéntricos, rica en gránulos que se encuentra en tejidos inflamatorios, sitios perivasculares y superficies de mucosas. Es especialmente abundante en piel, conjuntivas, intestinos y vías aéreas altas.

Médula ósea: órgano linfoide primario constituido por médula roja y médula amarilla, en el que se llevan a cabo la hematopoyesis y los procesos de maduración de los leucocitos.

Metaloproteinasas de la matriz extracelular: endopeptidasas dependientes de zinc que participan en la liberación y modificación de proteínas como las citocinas, quimiocinas y péptidos apoptóticos. De igual forma, desencadenan la activación de mecanismos celulares, como la adhesión, diferenciación, angiogénesis y apoptosis.

Microglia: tipo celular neuronal capaz de producir citocinas y presentar capacidad fagocitaria. Estas células brindan soporte y factores tróficos a las neuronas vecinas.

Mieloma: es la proliferación anormal de células plasmáticas en la médula ósea, que forma tumores en áreas de hueso sólido.

Mitógenos: sustancias que favorecen el inicio de la mitosis y el ciclo celular. Los factores de crecimiento son mitógenos celulares (p. ej., VEGF y TGF, entre otros). Existen mitógenos que se utilizan para evaluar la activación y proliferación de linfocitos T y B *in vitro*, los más utilizados son la Concanavalina A y la Fitolaca americana.

Moléculas de adhesión: son un amplio grupo de moléculas que favorece la adhesión entre célula-célula o célula-matriz extracelular. Son primordiales para el adecuado funcionamiento de la respuesta inmunológica.

Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I (MHC I): proteínas expresadas sobre la superficie celular de todas las células nucleadas, que tienen la capacidad de presentar antígenos propios o endógenos a los linfocitos T $CD8^+$.

Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase II (MHC II): heterodímero formado por la cadena α y β, expresado en células presentadoras profesionales de antígeno que tienen la capacidad de presentar péptidos a los linfocitos T $CD4^+$ provenientes de antígenos exógenos procesados.

Moléculas H-2: se refiere a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad en el ratón.

Monocinas: inicialmente se llamó así a las citocinas producidas por monocitos.

Necrosis: proceso de muerte celular inducido por la acumulación excesiva y crónica de TNF-α y otros mediadores inflamatorios, que producen la rotura celular y la liberación del contenido citoplasmático.

Neoplasia: fenómeno asociado a la proliferación excesiva de células somáticas o germinales como resultado de la acumulación de múltiples alteraciones a nivel genético y epigenético, que generan la pérdida de la diferenciación celular.

Neovascularización: generación de nuevos vasos sanguíneos (p. ej., neovascularización corneal).

Neutrófilos: células que presentan un núcleo polimorfonuclear y conforman de 40 a 70% de los leucocitos circulantes. Son la primera línea de defensa de nuestro organismo, generan grandes concentraciones de ROS y factores enzimáticos antimicrobianos.

Nucleótidos CpG: islas que se repiten sobre el DNA, que aunque no codifican permiten la unión de promotores. En humanos y otras especies estas islas se encuentran metiladas, mientras que en las bacterias sufren otros procesos, lo que permite el reconocimiento de estas últimas por el receptor TLR-9.

Opsoninas: fragmentos peptídicos o proteínas que incrementan la eficiencia de la fagocitosis (p. ej., fragmento C3b y los anticuerpos, entre otros).

Opsonización: es la adición de fragmentos peptídicos de diferente origen que incrementan la eficiencia de la fagocitosis, como el C3b y la región Fc de los anticuerpos.

Óxido nítrico (NO): gas difusible formado en el interior de los lisosomas como resultado de la participación de la iNOS a partir del aminoácido L-arginina. Esta reacción se lleva a cabo principalmente en las células presentadoras de antígeno durante el procesamiento antigénico.

Óxido nítrico sintetasa: enzima constitutiva que, a partir de L-arginina, produce óxido nítrico con propiedades vasoactivas y microbicidas.

Óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS): enzima presente en las células presentadoras de antígeno, cuya expresión es dependiente de la estimulación con IFN-γ. Cataliza la conversión de arginina en citrulina y libera óxido nítrico dentro de los fagolisosomas, con lo que favorece la formación de especies reactivas de oxígeno.

Patogenicidad: es la capacidad de un microorganismo para desarrollar una enfermedad en un individuo susceptible.

Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP): moléculas conservadas entre patógenos o microorganismos que pueden ser reconocidos por receptores de la respuesta inmunológica innata.

Pentraxinas: son una serie de proteínas que pueden reconocer PAMP. Presentan cinco subunidades globulares idénticas que contienen dominios de pentraxina. Entre las pentraxinas se encuentran la proteína C reactiva y la sustancia amiloide P, entre otras.

Péptidos antigénicos: estructuras pequeñas que derivan de proteínas procesadas por células del sistema inmunológico. Tienen la característica de ser reconocidas por receptores de los linfocitos.

Péptidos formilmetionil: productos generados por las bacterias durante la síntesis de proteínas. Tienen la propiedad de ser potentes agentes quimiotácticos.

Perforina: proteína citolítica que se encuentra en los gránulos de los linfocitos T citotóxicos y las células NK. Polimeriza y forma poros transmembranales en las células blanco.

Placas de Peyer: áreas altamente especializadas del tejido linfoide asociadas a mucosas del intestino en las que existen conglomerados linfoides.

Polimorfismo: se refiere a una de las muchas variantes que pueden existir para una sola proteína.

Polimorfismo genético: existencia de varios alelos de un gen para una población determinada.

Polimorfonucleares: también conocidos como neutrófilos. Constituyen aproximadamente 70% de los leucocitos circulantes. Son parte de la primera línea de defensa.

Presentación antigénica: proceso mediante el cual fragmentos peptídicos derivados de antígenos proteínicos se asocian al complejo principal de histocompatibilidad para ser presentados a los linfocitos T antígeno específicos.

booksmedicos.org

Principio de restricción de Zinkernagel: todos los linfocitos Tαβ reconocen a su antígeno específico en el contexto molecular de las moléculas del MHC que les corresponde.

Procesamiento antigénico: modificación que los macrófagos, células dendríticas o linfocitos B hacen a los antígenos proteínicos mediante la proteólisis, con lo que se generan péptidos que se acoplan a las moléculas del MHC I o II, y luego se transportan a la membrana celular.

Prostaglandinas: mediadores lipídicos de la inflamación derivados de los eicosanoides.

Proteína A: proteína de la bacteria *Staphylococcus aureus* capaz de unirse a la cadena pesada de la región Fc de la mayoría de las inmunoglobulinas de los mamíferos.

Proteína activadora 1 (AP-1): factor de transcripción inducido por la activación celular. Es un heterodímero formado por c-Fos y c-Jun.

Proteína C reactiva: proteína de fase aguda que favorece la activación de varias funciones del sistema inmunológico, como la fagocitosis y la activación del complemento. De ahí que su determinación en sangre se utilice clínicamente como un biomarcador inespecífico de procesos asociados a inflamación aguda y crónica.

Proteína inflamatoria de macrófagos 1 (MIP-1): quimiocina también llamada CCL3 (MIP1α) o CCL4 (MIP1β). Es producida principalmente por macrófagos y células dendríticas. Favorece la migración celular durante la inflamación.

Proteína inflamatoria de macrófagos α2 (MIP-α2): proteína secretada por monocitos y macrófagos en los sitios de inflamación; tiene funciones de quimiocina y disminuye la función del factor hematopoyético. También es conocida como quimiocina con motivos de unión C-X-C de ligando 2 (CXCL2).

Proteínas de fase aguda: serie de proteínas producidas por el hígado. Son inducidas por citocinas proinflamatorias, en especial TNF-α, IL-6 e IL-1. Incluyen la proteína C reactiva, la MBL, proteínas del complemento, del sistema de coagulación y del sistema fibrinolítico.

Proteínas G: reciben su nombre debido a que unen nucleósidos de guanosina tanto GDP como GTP. Son proteínas formadas por tres diferentes subunidades proteínicas y se asocian a la cara interna de la membrana plasmática, o bien a la parte citosólica de diversos tipos de receptores transmembranales. En ese caso se les denomina proteínas G acopladas a receptores (GPCR). Las subunidades que las constituyen son Gα (la cual posee la capacidad de unir a los nucleósidos), Gβ y Gγ. Las proteínas G participan en la regulación de la migración celular, la sobrevida y la angiogénesis durante la inflamación.

Proteosoma: complejo enzimático proteínico encargado de la degradación de proteínas del citoplasma, con lo que produce fragmentos peptídicos de 2 a 25 aminoácidos. Está involucrado en el procesamiento y presentación de antígeno en el contexto molecular MHC I.

Prueba cruzada de aglutinación de grupos sanguíneos: es el procedimiento diagnóstico empleado para identificar la presencia de anticuerpos preformados contra antígenos de grupos sanguíneos en un individuo, con el objetivo de prevenir fenómenos de coagulación en el receptor de una transfusión.

Pruebas cutáneas: serie de métodos para determinar *in vivo* algún tipo de especificidad contra un antígeno. Existen varios tipos de pruebas cutáneas, las más utilizadas son las pruebas epicutáneas, las intradérmicas y las del parche.

Prurito: término médico que indica comezón.

Pulpa blanca: región histológica del bazo, similar a la de un nódulo linfático, constituida por células linfoides agrupadas en folículos primarios y secundarios.

Quimiocinas: proteínas producidas por diversas células inmunológicas. Tienen tamaño pequeño y favorecen la quimiotaxis y la activación celular.

Quimiotaxis: movimiento dirigido que presentan los leucocitos hacia un gradiente de menor a mayor concentración de diferentes sustancias, por lo general conocidas como quimiocinas.

Ratón atímico: éstos se denominan desnudos por su carencia de pelo, son atímicos por ser homocigotos para una mutación del gen *Foxn1;* dicho defecto induce deficiencias en la respuesta inmunológica celular.

Ratón congénico: son aquellos que se encuentran modificados en un solo *locus* de su información genética. Fueron establecidos por Snell en los laboratorios Jackson.

Ratón singénico: son animales genéticamente homogéneos generados por el entrecruzamiento de 20 generaciones de ratones hermanos.

Ratón transgénico: es aquella cepa de ratones que expresa proteínas provenientes de información genética sintética o de otra especie introducida de forma artificial.

Reacción de Arthus: fenómeno que evidencia la presencia de depósitos de anticuerpos en las capas de la dermis. Está caracterizado por una fuerte inflamación y necrosis, secundarias a la administración subcutánea de antígenos.

Reacciones febriles: denominación que engloba diferentes pruebas clínicas que determinan títulos de anticuerpos séricos contra agentes causantes de fiebres secundarias, terciarias y cuaternarias. Entre estos agentes se encuentran la *Brucella*, *Salmonella* y ricketsias.

Reaginina: denominación histórica de la IgE. Fue descrita inicialmente en relación con la participación de la inmunoglobulina E en fenómenos alérgicos.

Receptor: molécula cuya función biológica depende de la unión con su ligando. Por lo general los receptores se encuentran en la superficie celular, aunque algunos existen de forma intracitoplasmática.

Receptor de células NK tipo inmunoglobulina: interaccionan con moléculas HLA de tipo I. Originalmente fueron descritos como receptores inhibitorios de la función de células NK.

Receptor de complemento 1 (CR1): también llamado CD35, es un receptor de complemento C3b/C4b. Se expresa de modo predominante en eritrocitos, leucocitos, podocitos, hialocitos y células dendríticas. Las alteraciones en su función o mutaciones en el gen que lo codifica se han asociado a LES-like, sarcoidosis, glomerulonefritis mesangiocapilar y carcinomas de vejiga.

Receptor de complemento 1q (C1qR): también llamado CD93, está involucrado en la adhesión celular y el aclaramiento de células apoptóticas. Inicialmente se le describió con la capacidad de favorecer la fagocitosis; en la actualidad algunos autores sugieren que C1qR sólo interactúa con C1q en condiciones no fisiológicas.

Receptor de complemento 2 (CR2): también llamado CD21, es conocido como receptor del virus Epstein Barr. Se expresa principalmente en linfocitos B y tiene la capacidad de interactuar con iC3b, C3dg y C3d.

Receptor de complemento 3 (CR3): también llamado CD11b/CD18, es un tipo de integrina leucocitaria que se expresa de manera importante en PMN, macrófagos y células NK. Reconoce iC3b. Favorece la fagocitosis y destrucción del antígeno.

booksmedicos.org

Receptor de complemento 4 (CR4): también llamado CD11c/CD18, es un tipo de integrina leucocitaria, expresado en células dendríticas, monocitos, macrófagos y neutrófilos. Reconoce iC3b.

Receptor de linfocitos T αβ: heterodímero expresado sobre la superficie de los linfocitos T que permite el reconocimiento de antígenos en el contexto de la molécula de MHC. Está formado por dos cadenas llamadas alfa y beta.

Receptor de linfocitos T γδ: heterodímero expresado en 5% de los linfocitos T circulantes. Funciona como TCR sin que cumpla el principio de restricción de Zinkernagel. Los linfocitos T γδ secretan grandes cantidades de IFN-γ cuando son estimulados y participan en la respuesta inmunológica innata.

Receptor de manosa: proteína expresada sobre las células fagocíticas profesionales que permite reconocer células bacterianas (primordialmente grampositivas), favoreciendo su fagocitosis, procesamiento y presentación.

Receptor de quimiocinas: conjunto de proteínas que permite la internalización de la señal inducida por moléculas quimiotácticas. Existen 23 subtipos conocidos, junto con los receptores clásicos de lípidos y péptidos quimioatrayentes. Son miembros de la superfamilia de receptores 7TM, todos éstos acoplados a proteínas G.

Receptores de Fc: proteínas transmembranales que enlazan con alta afinidad la fracción cristalizable de inmunoglobulinas en humanos. Existen cuatro tipos de receptores, tres de los cuales se expresan de manera preferente en las células hematopoyéticas involucradas en la respuesta inmunológica. Median los fenómenos de fagocitosis y ADCC.

Receptores *scavenger*: son una superfamilia de receptores conservados desde las esponjas y los cordados. Se expresan de modo preponderante en macrófagos y sirven para reconocer lípidos modificados por oxidación o acetilación.

Receptores tipo Toll (TLR): en el ser humano se han identificado al menos 14 glucoproteínas conservadas ancestralmente que se expresan en los macrófagos y las células dendríticas. Sirven para reconocer de forma genérica y en conjunto lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos provenientes de bacterias, hongos y parásitos.

Rechazo agudo: proceso que ocurre a los primeros 10 días de realizado un trasplante, mediado por elementos de reconocimiento alotípico celulares y humorales preformados.

Rechazo crónico: el rechazo lento de un tejido trasplantado, que se puede evitar o retardar con inmunosupresores.

Rechazo hiperagudo: es aquel mediado por anticuerpos preformados contra aloantígenos, que favorecen la activación de la cascada de coagulación y fijación del complemento.

Recombinación genética: es una modificación del genoma de un organismo, por medio del cual una secuencia del DNA se combina con otra.

Región de la bisagra: zona flexible de 10 a 60 aminoácidos entre los dominios CH1 y CH2 de las cadenas H de los anticuerpos.

Región variable: región que es diferente en cada inmunoglobulina, tiene la capacidad de unión a los epítopes de los antígenos y está compuesta por partes de las cadenas pesadas y ligeras.

Regiones determinantes de la complementariedad (CDR): segmentos de las partes variables de las inmunoglobulinas (hipervariables) que entran en contacto con los epítopos de un antígeno.

Regiones N: regiones de los anticuerpos y los receptores de linfocitos T (TCR) que no están codificadas en la línea germinal; se generan cuando la enzima DNA-nucleotidilexotransferasa (antes desoxinucleotidil transferasa terminal, TdT) adiciona nucléotidos aleatorios entre las uniones V-D y D-J.

Repertorio inmunológico: el total de los linfocitos B y T de memoria contra antígenos no propios que se acumulan a lo largo de la vida de un individuo.

Residuos de anclaje: referente a los aminoácidos de una proteína, son los que la sostienen o anclan a la membrana celular.

Respuesta de fase aguda: conjunto de mecanismos fisiológicos desencadenados durante un proceso inflamatorio. Estos mecanismos generan lo que se conoce como proteínas o reactantes de fase aguda.

Respuesta inmunológica primaria: tipo de respuesta emitida ante un primer encuentro antigénico. Suele ser más lenta y de menor intensidad que la emitida ante retos subsecuentes con el mismo antígeno.

Respuesta inmunológica secundaria: es el sistema de reconocimiento y eliminación de antígenos más rápido y eficiente debido a que previamente éstos fueron percibidos como extraños. Está mediado por linfocitos sensibilizados en forma previa o por anticuerpos específicos.

Retroalimentación negativa: parte de un circuito regulador u homeostasis, en el que una variable del sistema que ha incrementado regresa a su valor o estado original, o a un valor ideal o establecido.

***Rolling*:** es el movimiento lento de los leucocitos a lo largo de la superficie endotelial, mediado por uniones breves entre selectinas y sus ligandos. Ocurre antes de la transmigración.

Selección clonal: se refiere a la existencia de una clona antígeno específica tanto de linfocitos T como de B, que sólo puede ser activada ante la presencia de su antígeno específico.

Selectinas: familia de moléculas de adhesión encontradas en la superficie celular de leucocitos y células.

Seroconversión: se refiere a la detección de anticuerpos en circulación contra un antígeno definido, aunque el antígeno no pueda ser detectado en la sangre.

Serotipo: clasificación de un determinado microorganismo, que depende de sus características antigénicas y de los anticuerpos que reconoce. Dicha distinción se efectúa por medio de pruebas serológicas.

Sinapsis inmunológica: contacto estrecho e íntimo que se presenta célula-célula (como las CPA y los linfocitos T) que permite la interacción de una serie de moléculas que inducen, entre otros múltiples fenómenos, el reconocimiento y activación celular (p. ej., c-SMAC), lo mismo que la estabilización de esa unión (p. ej., p-SMAC).

Síndrome de choque séptico: fenómeno tóxico inducido por concentraciones sistémicas mayores a 10 nM de citocinas proinflamatorias (principalmente TNF-α), asociado a fenómenos de coagulación, disminución prolongada de la presión arterial y fallo orgánico múltiple.

Sistema inmunológico: conjunto de mecanismos celulares y moleculares que actúan en forma coordinada, cuya función fisiológica es el reconocimiento de lo propio y lo no propio.

Sistema linfático: conjunto de órganos, ganglios, conductos y vasos que transportan la linfa desde los tejidos hasta la sangre.

Sistema reticuloendotelial: nombre que recibía el sistema fagocítico mononuclear, de ahí que incluya las células derivadas de monocitos. Entre sus funciones principales están el procesamiento de antígenos y la fagocitosis.

booksmedicos.org

Superantígenos: proteínas de origen bacteriano o viral que pueden inducir una activación policlonal mediante su interacción con el complejo CD3-TCR. Algunos ejemplos son los antígenos asociados al virus del Epstein Barr.

Superfamilia de las inmunoglobulinas: engloba un conjunto de receptores, moléculas de adhesión, ligandos e inmunoglobulinas, cuya estructura está fundamentada en dominios repetidos con una característica fundamental constituida por 75 a 110 aminoácidos estabilizados por un puente de cisteínas.

Susceptibilidad: conjunto de factores genéticos, ambientales y psicológicos que predisponen a un individuo a ser afectado por un padecimiento dado.

Tejido linfoide asociado a la nariz (NALT): par de órganos linfoides ubicados sobre el paladar de ratones y ratas. Es considerado el análogo del anillo de Waldeyer.

Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT): tejido linfoide asociado a las mucosas que cubre la orofaringe, la mucosa conjuntival y la vía de drenaje lagrimal, las vías aéreas nasales y bronquiales superiores e inferiores y el tracto genitourinario. En su conjunto contiene 50% de los leucocitos presentes en nuestro organismo y tiene un rico contenido en células dendríticas.

Tejido linfoide asociado al intestino (GALT): es la organización de tejido linfoide más extensa en el cuerpo humano. Está asociado a la placa de Peyer, el tejido linfoide pequeño aislado y el tejido linfoide en las criptas intestinales.

Tejidos inmunológicamente privilegiados: aquellos tejidos que por su función fisiológica o su origen embrionario presentan una respuesta inflamatoria estrictamente regulada.

Tejidos linfoides primarios: estructuras anatómicas especializadas como la médula ósea y el timo, en las que se efectúan la hematopoyesis y la diferenciación leucocitaria. En la etapa embrionaria el hígado cumple esta función.

Tirosina cinasa de linfocitos B (Btk): molécula acoplada al complejo BCR que permite el flujo de fosfatos desde los motivos de fosforilación ubicados en el heterodímero Igα e Igβl. Está asociada a BLNK en el interior de la membrana citoplasmática.

Tolerancia central: mecanismo de tolerancia que se lleva a cabo en órganos linfáticos primarios (timo y médula ósea), en donde los linfocitos T y B son seleccionados para reconocer antígenos propios y son eliminadas las clonas autorreactivas.

Tolerancia inmunológica: mecanismos que favorecen que los linfocitos no reconozcan los antígenos propios, eliminando las clonas autorreactivas. Se han descrito dos grandes mecanismos de tolerancia: la central y la periférica.

Tolerancia periférica: mecanismos que se llevan a cabo en órganos linfáticos periféricos en los que se induce anergia o inmunoignorancia en los linfocitos T y B. En los órganos inmunoprivilegiados, como el ojo, existen otros mecanismos que favorecen la tolerancia ante antígenos propios, como la desviación inmunológica asociada a la cámara anterior (ACAID).

Tonsilas: tejido linfático no encapsulado, ubicado en la naso y orofaringe, y que forma el anillo de Waldeyer. Incluye las tonsilas faríngeas o adenoides, tonsilas tubarias, tonsilas linguales y tonsilas palatinas o amígdalas.

Transfusión sanguínea: transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un donador a un receptor.

Trasplante alogénico: transferencia de células o tejidos de un individuo a otro de la misma especie.

Trasplante de médula ósea: procedimiento clínico que implica dos fases. La primera es la destrucción de la médula roja original; este método se emplea para el tratamiento de leucemias o algunas inmunodeficiencias. La médula roja es sustituida por células pluripotenciales normales provenientes del mismo individuo o de personas compatibles. Tal proceso es complementado con el uso de factores hematopoyéticos.

Trasplante heterólogo: traslado de órganos, tejidos o células entre individuos de la misma especie.

Trasplante singénico: traslado de células, tejidos u órganos entre individuos 100% compatibles, como gemelos univitelínicos o cepas de ratones singénicos.

Trasplante xenogénico: traslado de células, tejidos u órganos entre individuos de diferentes especies.

Tromboxanos: icosanoides derivados del ácido araquidónico por reacción de la enzima ciclooxigenasa. Comprenden una amplia familia con funciones fisiológicas como la vasoconstricción, la coagulación y la agregación plaquetaria. Participan en la modulación de la respuesta inflamatoria.

Vacuna: suspensión de microorganismos atenuados, muertos, fracciones antigénicas puras o químicamente modificados, que se administran por diferentes vías para generar una respuesta inmunológica de memoria en prevención a la interacción casual con la fuente antigénica silvestre.

Vacuna de DNA: conjunto de plásmidos de DNA acoplados a nanopartículas de oro, que se administran a una alta velocidad para transfectar fibroblastos con secuencias de péptidos (principalmente virales) con la intención de generar una respuesta inmunológica de memoria. En la actualidad se usa en modelos veterinarios.

Vaina linfática periarteriolar: conjunto de linfocitos T alrededor de una arteriola central en bazo.

Vía lítica del complemento: se refiere a la última fase de activación del complemento por cualquier vía. Comprende la formación del complejo de ataque a la membrana, un poro que induce la desregulación de la presión osmótica en el interior de la célula blanco y que contribuye a su destrucción.

booksmedicos.org

Índice alfabético de materias

Los folios en *cursiva* refieren a las definiciones de esos términos. Los folios seguidos de las letras *e*, *f* y *t*, refieren a esquemas, figuras y tablas, respectivamente.

A
Ab-antiidiotipo, 11
accidente cerebrovascular isquémico (ISCHSTR), 647
ácido lisobifosfatídico, véase *Lysobisphosphatidic Acid*
acidosis tubular renal distal autosómica dominante
 (AD-dRTA), 660
 con anemia hemolítica (dRTA-HA), 660
acropigmentación reticulada de Kitamura (RAK)
ADCC, véase *Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytoxicity*
adherens, zónula, 72
adhesión, moléculas de, 114-115
adipocinas, 290
adyuvantes, 157-158
 cicatriz queloide, 158
 emulsiones oleosas, 157
 liposomas, 157
 polímeros sintéticos, 157
 sales minerales, 157
 sustancias naturales, 157
 veterinarios
 Arlacel A, 157
 Drakeol, 157
 Gerbu, 157
agamaglobulinema 2 (AGM2), 653
agammaglobulinemia 3 (AGM3), 640
agammaglobulinemia 6 (AGM8), 640
agenesia del cuerpo calloso (ACCPX), 652
ajuste inducido, 177
alcohol, consumo de, 168
alergia(s)
 alimentaria, 347-348*r*
 control de alergias, fármacos, 544-546
 enfermedades
 anafilaxia, 349-351, 352-353*r*
 asma, 348-349
 diagnóstico, 351-354
 marcha atópica, 346
 rinitis, 348-349
 terapéutica, 354-357
 medicamentosas, 159
alexina, 8
Alzheimer, 280
AMP, véase *Antimicrobial Peptides*
anafilaxia, 349-351, 352-353*r*
anemia hemolítica, 11
 aloinmune, 361-362
 autoinmune, 362
 inducida por drogas, 362-363
 inmune, 361
 mediada por CD59 con o sin polineuropatía (HACD59), 637
anti-IL-5, 356
Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytoxicity, (ADCC), 160
anticuerpo(s), 7
 afinidad, 178-180
 antidesoxirribonucleasa B, 169
 antiestreptolisina O, 169
 avidez, 180-181
 caracterización de, 629*r*
 clases de, 163
 como método de diagnóstico, 618-625
 aislamiento de subpoblaciones celulares, 619
 citometría de flujo, 619
 inmunofluorescencia, 619
 inmunohistoquímica, 621
 radioinmunoensayo, 619, 620*f*
 estructura de Y, 12
 evaluación biológica, 625-628
 apoptosis, 626, 628*f*
 citotoxicidad dependiente de anticuerpos, 626*f*
 citotoxicidad dependiente de complemento, 625*f*
 funciones biológicas, 160
 glicosilación, efecto de la, 167
 inmunoaglutinación, 185
 isotipo, cambio de, 308
 linfocitos Th, respuesta a antígenos dependientes, 308-309
 preparaciones de, 548-555
 secreción, 308
 switch, 308
Antigen Presenting Cells (APC) o Células presentadoras de antígenos, 24, 74, 86
antígeno(s)
 adyuvantes, 157-158
 aloantígenos, 152-153
 asociado a melanomas (MLA1), 638
 autoantígenos, 152-153
 autofagia y, 146-147
 celulares, 360-361
 citosólicos,
 degradación de, 212-213
 procesamiento, 212
 clasificación, 150-153
 determinante antigénico, 154-156
 dosis y ruta, 157
 epítopos
 características, 175-176
 conformacionales, 154
 de células T y B, 156
 inmunodominante, 154
 inmunosilencioso, 154
 oculto, 154
 secuencial, 154
 glicolipídicos, 192
 hipersensibilidad tipo III, 365-367
 haptenos, 156
 IgA, 166
 IgD, 163-164
 IgE, 167
 IgG, 166
 IgM, 164-166
 Waldenström, macroglobulinemia de, 169
 LFA-1, 198
 lipídicos, 189, 191, 193*f*
 paratopo, 160
 presentación cruzada de, 214
 presentación de, 146-147
 selección para vacunas, 158-159
 timodependiente, 151-152
 timoindependiente, 151-152
 tisulares, 365
 xenoantígenos, 152-153
antihistamínicos, 355
antiIgE, 355-356
antiinflamatorios no esteroides, 542-544
antileucotrienos, 355
Antimicrobial Peptides (AMP), 22
antitoxina
 diftérica, 10
 tetánica, 7
ántrax, 6
aparato digestivo, 425
APC, véase *Antigen Presenting Cells*
apoptosis, 415-416
 de linfocitos, defectos, 393-394
Arlacel A, 157
Arrhenius, 9
Arthus, Nicholas M., 9
 fenómeno de, 9
artritis reumatoide, 667
asma, 348-349
ataxia telangiectasia, 389-390
autoanticuerpos, 418-420
autoantígenos, 415
autofagia, 146-147
autoinflamatorios, síndromes, 128
autoinmunidad 408-433
 daño inmunológico, 422-423
 enfermedad tiroidea, 425
 inmunomodulación, 432
 mediada, linfocitos B, 255-257
 repertorio clonal, 420-422
 terapéuticas, 430-431
 tolerancia
 central, 408-411
 periférica, 411-417
Avery, Oswald, 11

B
B Cell Receptor (BCR), 19-20, 27, 29, 163, 242
 correceptores, 253-254
 estructura del, 192-193, 253
 selección negativa, 243-244
Bacillus anthracis, 6
bacterias, respuesta inmunológica, 434-447
 extracelulares, 435-437
 intracelulares, 437-440

booksmedicos.org

Latinoamérica, infecciones más frecuentes, 442-446
mecanismos de evasión, 440-442
bacteriolisis, 8
bagazosis, 9
Balmis, Francisco Javier de, 5
BALT, véase *Bronchi Associated Lymphoid Tissue*
Baltimore, David, 16
basófilos, 25, 341-342
bazo, 59-61
BCR, véase *B Cell Receptor*
Behring, Emil von, 7
Benacerraf, Baruj, 11
Bence-Jones, cadenas, 12
Björkman, Pamela J., 16
Bordet, J., 8
Bronchi Associated Lymphoid Tissue (BALT), 62, 65-68
Brugia,
malayi, 493-494
timori, 493-494
Bruton
enfermedad de, 386-387
tirosina-cinasa de (Btk), 168
Buchner, 88

C
C-type Lectin Receptors (CLR), 23
C3 convertasa, 88-95
C5 convertasa, 88-85
calcificación de las articulaciones y arterias (CALJA), 639
calcineurina, 541
calcio, señalización por, 233
CALT, véase *Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue*
cáncer
de mama, 651
de próstata (PC), 640, 655
de próstata, 640
de pulmón, 653
candida sp, 484
candidiasis mucocutanea familiar (CANDF5), 657
capacidad
fagocítica, 147
microbicida, 147
carbunco, 6
carcinoma
de células escamosas de cabeza y cuello, 662
hepatocelular (HCC), 658
caspasa
8, defecto, 394
10, defecto, 394
catelicidinas, 141
CD1, 189
antígenos glicolipídicos por, 192*f*
antígenos no proteínicos, 189-192
estructura, 215
presentación de antígeno por, 214-217
CD28, anticuerpo contra, 195
CD3, relación con el TCR, 189
CDR, véase *Complementarity Determining Regions*
células dendríticas (DC), 9, 24, 41-43, 72, 75-76, 80-84
intersticiales (iDC), 24
mieloides (mDC), 24
plasmacitoides (pDC), 24
células linfoides, regulación y citocinas, 295*r*
células M, 62
centro germinal, 300-301, 304-306
reacción de, 310
cerebro
comunicación con, 321-330
red de citocinas, 326-327
Chang, Timothy, 11
Chédiak-Higashi, síndrome, 138-139*r*, 392
choque anafiláctico, 9
cicatriz queloide, 158
cicatrización fibroproliferativa, 130
ciclo circadiano, 35-36
citocinas, 258-297
adipocinas, 290
células linfoides, regulación y, 295*r*
efectos físicos y psiquiátricos inducidos por, 327*t*
efectos sobre los neurotransmisores, 327-330
en resolución de inflamación, 122
estructura, 260
factores de crecimiento, 285
implicaciones clínicas, 330-332
interferones, 275*t*, 283-284
interleucinas, 267-275
efectos inmunorreguladores, 276-283
leucocitos, diferenciación de, 290-296
neurotransmisores, efectos en, 327-330
pleiotropismo, 265-266
quimiocinas, 275*t*, 286-289
receptores, 260-267
reguladoras, 343-344
respuesta inmunológica, asociadas, 259
síntomas neuropsiquiátricos, 323-326
citotoxidad celular mediada por anticuerpos, véase *Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytoxicity*
Claman, Henry, 12
Clostridiuim tetani, 7
Clostridium botulinum, 7
CLP, véase *Common Lymphoid Progenitor*
CLR, véase *C-type Lectin Receptors*
coestimulador inducible de células T, véase *T-cell Coestimulator*
cólera aviar, 6
colitis ulcerativa, 661
Common Lymphoid Progenitor (CLP), 241
complejo
Ag-Ab, variables que afectan, 181
CD3/TCR, organización, 188*f*
Complementarity Determining Regions (CDR), 162, 178
complemento
alteraciones en concentraciones, 98-99
cascadas del, 89*f*
componentes del sistema del, 87-88
control de las vías, 96*f*
en enfermedades, 99-103
fagocitosis mediada por, 95-96
interacción con otros sistemas, 95
modulación farmacológica, 103-104
proteínas del sistema, 87-88*t*
receptores a componentes, 89*t*
regulación, 95
respuesta inmunológica adaptativa y, 96-98
trastornos, diagnóstico, 103
vías de activación, 88-95
complicaciones microvasculares de diabetes (MVCD3), 647
Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue (CALT), 69
Constantinopla, 4
Coombs
clasificación de, 358
suero de, 11
corticoesteroides, 355
cortisol, estrés en niveles de, 315*t*
Corynebacterium diphteriae, 7
Craig, Lyman C., 12
cristales indigeribles, 127-128
Crohn, enfermedad de, 282
cromonas, 355
cromosoma X, inmunodeficiencia, 387
cuerpos apoptóticos, receptores de, 134-135

D
DAF, véase *Decay-Accelerating Factor*
Dale, Henry H., 10
Damage-Associated Molecular Patterns (DAMP), 19, 22-25, 74, 76, 80-82
DAMP, véase *Damage-Associated Molecular Patterns*
Daphnia spp., 8
Dausset, Jean, 11
Decay-Accelerating Factor (DAF), 88
defensinas, 141
deficiencia
2 de IgA, 663
de Adhesión Leucocitaria tipo 1, 634
de glicoproteína IV plaquetaria, 635
en respuesta de linfocitos T 661
familiar de CD8, 633
degeneración macular relacionada con la edad, 10 (ARMD10), 665
deprivación de nutrientes, proteínas que causan, 141
dermatitis por contacto, 378-380
determinante antigénico, 154-156
diabetes mellitus, 102, 318, 401-403
dependiente de insulina, 634
tipo II con acantosis *nigricans* A (IRAN-A), 657
tipo II, 657
dependiente de insulina (IDDM12), 648
dependiente de insulina (IDDM22), 654
diálisis al equilibrio, 179*f*
disfunción del metabolismo del surfactante pulmonar 4, 644
disgenesia tubular renal (RTD), 647
distrofia
de conos y bastones 12 (CORD12), 646
muscular ocular (MCDR2), 646
diversidad, generación de, 13, *20*
DNA, inflamación crónica, daño al, 129
Doherty, Peter, 13
dominio de inhibición de inmunorreceptores basado en tirosina, véase *Immunoreceptor Tyrosinebased Inhibitory Motif*
dominio de inmunoglobulina, 162*f*
regiones constantes, 163
regiones variables, 162
dopamina, 330
Drakeol, 157

E
E-selectina, 23
Edelman, Gerald, 12, 160
efectos psiquiátricos de citocinas, 327*t*
Ehrlich, Paul, 7

booksmedicos.org

eliptocitosis tipo 4 (EL4), 660
embarazo
anemia hemolítica aloinmune, 361
linfocitos Treg, 223-225
respuesta inmunológica, 588-598
adaptaciones, 589-593
cordón umbilical, 595-598
parto pretérmino, 593-595
tolerancia inmunogénica y HLA, 211
emulsiones oleosas, 157
encefalitis tipo 2 por virus del herpes simple, 665
encefalopatías espongiformes con características neuropsiquiátricas (SENF), 659
enfermedad(es)
alérgicas, 345-351
anafilaxia, 349-351, 352-353*r*
asma, 348-349
diagnóstico, 351-354
marcha atópica, 346
rinitis, 348-349
terapéutica, 354-357
Alzheimer, 280
anemia hemolítica inmune, 361
artritis reumatoide, 256
atípicas (IGER), 645
autoinflamatorias, 391-392
autoinmunes, 240, 252, 255-256
características, 423
eje IL-23/Th17, 281
fisiopatología, 417-418
mecanismo de daño, 422-423
bucodentales, 558-571
celíaca (CELIAC3), 648
Chédiak-Higashi, 392
complejo TCR/CD3, asociadas con, 190*r*
complemento en, 99-103
conjuntivitis alérgica, 584
de Alzheimer (AD), 647
de Alzheimer (AD18), 649
de Bruton, 386-387
de Creutzfeldt-Jakob (CJD), 659
de Crohn, 282
de Huntington (HDL1), 659
de los niños grises, 138
de Paget del hueso 2, 66
del suero, 10, 368
diabetes mellitus, 102, 318, 401-403
esclerosis
múltiple, 257
sistémica, 130-131
fiebre mediterránea familiar, 391-392
granulomatosa crónica, 284, 396
hepatitis C, 460-462*r*
inflamatoria intestinal
(IBD25), 656
(IBD28), 656
y de la piel de inicio neonatal (NISBD), 649
injerto-huésped, 293-294*r*
papel de citocinas, 293-294*r*
lupus eritematoso sistémico, 32, 101, 431-432*r*
predisposición, 315
genética a, 210
pulmonar intersticial, síndrome nefrótico y epidermólisis bullosa congénitos, 636
queratitis bacteriana, 586
renal(es), 100-101
quística medular (MCKD1), 658
sepsis, 102-103, 125-127
síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS), 392
tiroidea autoinmunitaria, 425-427*r*
tiroiditis de Hashimoto, 280
enfermedad(es)
atípicas (IGER), 645
celíaca (CELIAC3), 648
de Alzheimer (AD), 647
de Alzheimer (AD18), 649
de Creutzfeldt-Jakob (CJD), 659
de Huntington (HDL1), 659
de Paget del hueso 2, 662
de Stargardt (STGD4), 646
inflamatoria intestinal (IBD25), 656
inflamatoria intestinal (IBD28), 656
inflamatoria intestinal y de la piel de inicio neonatal (NISBD), 649
pulmonar intersticial, síndrome nefrótico y epidermólisis bullosa congénitos, 636
renal quística medular (MCKD1), 658
enzima(s)
papaína, 12
proteolíticas, 141
eosinófilos, 25, 342-343
epidermolisis bullosa
benigna atrófica generalizada, 644
letal con atresia pilórica (OMIM: 226650), 644
letal con atresia pilórica (OMIM: 226730), 637
pretibial con nefropatía y sordera, 648
epítopo(s), 154-156
características, 175-176
conformacionales, 154
de células T y B, 156
inmunodominante, 154
inmunosilencioso, 154
oculto, 154
secuencial, 154
epizootia, 6
Ermengem, Emile van, 7
esclerosis múltiple, 257
(OMIM: 126200), 634, 636
(OMIM: 614810), 644
tipo 3 (MS3), 645
tipo 4 (SPH4), 660
esclerosis sistémica, 130-131
estado de transición (EDT), 175
estrés, 314-315
agudo y crónico, 315
respuesta neuroinmunoendocrina humoral ante, 319*f*
en niveles de cortisol, 315*t*
oxidante, 128-129
excitotoxicidad, 330
expansión de la osteolisis familiar, 662
exsanguineotransfusión, 11
extrañeza, 153

F

Fab, véase *Fragment antigen binding*
Fabricio, bolsa de, 11
Factor de necrosis tumoral, véase *Tumor Necrosis Factor*
FAE, véase *Follicle-Associated Epithelium*
fagocitos
mecanismos microbicidas, 137*f*
peróxido de hidrógeno, generación, 148
proteínas y péptidos, 140-142
RNS, generación de, 137, 140
ROS, generación de, 137, 140
superóxido, producción de, 147-148
fagocitosis, 8, 132-149
capacidad fagocítica, 147
defectos de la, 394-396
endocitosis, 146-147
evaluación funcional, 147-148
fagosoma, maduración del, 136*f*
fases críticas, 143-146
mecanismos de daño, 135-142
mediada por receptores, 132
moléculas implicadas, 135
RNS, generación de, 137, 140
ROS, generación de, 137, 140
tipos de receptores, 133-135
fagosoma
acidificación del, 135-136
maduración del, 135-136*f*
familia
CARD, 75
PYD, 75
Fc, véase *Fragment crystallizable*
fenotipo nulo del sistema sanguíneo Lutheran [Lu(null)], 660
fiebre tifoidea, 8
Follicle-Associated Epithelium (FAE), 63-65
Fragment antigen binding (Fab), 12, 161
Fragment crystallizable (Fc), 12, 161
Freund, Jules T., 157

G

Gales, Príncipe de, 4
GALT, véase *Gut Associated Lymphoid Tissue*
ganglios linfáticos, 53-58
generación de diversidad, 13
Generation of Diversity (GoD), 13
genes de histocompatibilidad, 202
Gerbu, 157
germen atenuado, 6
glandulas adrenales, 424
Glick, Bruce, 11
glicosilación, efecto de la, 167
glucocorticoides, 542-544
Glutamato, 330
glutationuria (GLUTH), 658
Goodpasture, síndrome, 365
Gorer, Peter, 11, 202
Gowans, James L., 12
granulocitopoyesis, 40-41
granulomas, formación, 375-377
Griscelli, síndrome, 393
Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT), 43, 62-63, 65-67, 70-71

H

Haemophylus influenzae, 156
hapteno(s), 9, 156
Hashimoto, tiroiditis de, 280
Heidelberger, Michael, 10
Helicobacter pylori, 69
helmintos, 488-507
como tratamientos, 504
respuesta inmunológica a,
antihelmínticos, resistencia, 503-504
antiparasitarios, 500-503

booksmedicos.org

mecanismos de evasión, 495-500
parásitos, 488-491
parásitos intestinales, 491-493
parásitos tisulares, 493-495
hemangioma capilar infantil, 668
Hemopoietic Stem Cells (HSC), 38
hemorragia intracerebral (ICH), 647
hepatitis C, 460-462*r*
(HCV), 654
hidrocefalia debida a estenosis congénita (HSAS), 652
hierro, 400
Hilschmann, Norbert, 12
hipersensibilidad retardada, 7, 11
hipersensibilidad tipo I, 13, 159, 336-357
células que participan, 341-343
basófilos, 341-342
eosinófilos, 342-343
mastocitos, 343,
fase
de sensibilización, 336-338
efectora tardía, 341
efectora temprana, 338-341
higiene, 344-345
implicación clínica, 343-345
inmunología, 336-341
métodos diagnósticos, 351-354
terapéutica, 354-357
antihistamínicos, 355
antiIgE, 355-356
anti-IL-5, 356
antileucotirenos, 355
corticoesteroides, 355
cromonas, 355
inmunoterapia alérgica, 356
hipersensibilidad tipo II, 359-365
hipersensibilidad tipo III, 365-370
modelos animales, 368-369
hipersensibilidad tipo IV, 372- 381
dermatitis por contacto, 378-380
granulomas, formación, 375-377
inflamación granulomatosa, 374-375
Koch, fenómeno, 377-378
tardía, 380-381
tuberculina, reacción, 373-374
hipertensión esencial, 637
hipófisis, 423
hipoglucemia hiperinsulinémica familiar tipo 5 (HHF5), 657
histamina, 10
histiocitosis de células de Langerhans con deficiencia con gránulos de Birbeck (LC), 656
histocompatibilidad
2, *locus* de, 202
moléculas de, 11
Historia de la inmunología
línea del tiempo, 14*f*
HLA, véase *Human Leukocyte Antigen*
homing, 55, *70*-71
hongos, respuesta inmunológica a, 472-487
activación, 474-478
candida sp, 484
mecanismos de evasión, 478-481
serodiagnóstico, 481-485
vacunas, desarrollo, 485-486
línea del tiempo, 546-547*f*
HSC, véase *Hemopoietic Stem Cells*
Human Leukocyte Antigen (HLA), 11, 25, 203
embarazo, tolerancia inmunogénica, 211
halotipos del, 210
implicaciones clínicas, 210-211
nomenclatura, 204
trasplante alogénico, 210

I

ICAM-1, 198
ICOS, véase *T-cell Coestimulator*
ictus isquémico (ISCHSTR), 638
idiotipo-antiidiotipo, red, 11
IgA, 166
IgD, 163-164
IgE, 167
cuantificación, 353
hiper-, síndrome, 390-391
IgG, 166
deficiencia de, 386
IGHC, véase *Immunoglobulin Heavy Constant Genes*
IgM, 164-166
Waldenström, macroglobulinemia de, 169
ILC, véase *Innate Lymphoid Cells*
Immunoglobulin Heavy Constant Genes, 240
Immunoreceptor Tyrosinebased Inhibitory Motif, 195-196
Indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO), 327-329
induced fit, 177
inflamación, 106, *109*-110
condiciones de inicio, 110
efectores, 116
fallas en resolución, 124-129
granulomatosa, 374-375
inductores celulares, 112-113
inductores tisulares, 111-112
inductores y sensores, 110-111
mediadores, 113-116
reparación tisular, alteraciones, 129-131
resolución, 119-124
inflamosoma, 75-76*f*, 120*r*
inmunidad
activa, 160
pasiva, 160
Inmunización, Experimento Real de, 4-5
inmunoaglutinación, 185
inmunodeficiencia(s), 384-407
16 (IMD16), 646
18, 632
19, 632
27A
27B, 644
apoptosis de linfocitos, defectos, 393-394
ataxia telangiectasia, 389-390
autoinflamatorias, enfermedades, 391-392
Bruton, enfermedad de, 386-387
combinada, 384-386
ligada al X (CIDX), 646
severa (T(-)B(+)NK(+) SCID)
severa autosómica, recesiva de células T(–)/B(+)/NK(+), 636
común variable, 387-388
2, 663
3, 634
4, 663
5, 634
6; (CVID6), 640
7, 634
tipo 1, 664
cromosoma X, 387
complemento, deficiencias, 397-398
con hiper-IgM 3, 635
desnutrición, 398
desregulación inmunológica, 392-393
diabetes mellitus, 401-403
edad, extremos, 400-401
fagocitosis, defectos de la, 394-396
hiper-IgE, síndrome, 390-391
HIV, infección por, 405-407
humorales, 386-388
IMD30, 656
inmunidad innata, defectos, 397
inmunomoduladores, 403-404
inmunosupresores, 403-404
primaria(s), 415
diagnóstico, 398*e*
secundarias, 398
severa combinada
autosómica recesiva T, 632
ligada al X (SCIDX1), 646
Wiskott-Aldrich, síndrome, 388-389
inmunofarmacología, 540-557
antiinflamatorios no esteroides, 542-544
control de alergias, 544-546
inmunomoduladores, 555-557
preparaciones de anticuerpos, 548-555
vacunas, 546-548
inmunógenos, 151*f*
composición química, 153-154
constitución genética, 156-157
extrañeza, 153
requisitos, 153-154
tamaño molecular, 153
inmunoglobulina(s) 160-173
actividad biológica, 163-167
clases, estructuras de las, 164*f*
concentaciones séricas, 170*t*
dominios de, 161-163
E (IgE), 10
estructura química, 160-161*f*
glicosilación, efecto de la, 167
IgA, 166
IgD, 163-164
IgE, 167
IgG, 166
IgM, 164-166
Waldenström, macroglobulinemia de, 169
poliméricas (poliIg), 166
séricas, 167-169
inmunología ocular, 572-587
conjuntivitis alérgica, 583-584*r*
factores antiangiogénicos
del ojo, 573*t*
inducidos por la inflamación crónica e involucrados con la vascularización corneal y retineana, 574
inmunoprivilegio ocular, 572-580, 573*t*
mecanismos de defensa ocular y su contexto anatómico, 580-587
características de la película lagrimal, 581*f*
componentes de una lágrima, 580*t*
control reflejo de la secreción lagrimal, 582*f*

booksmedicos.org

expresión de receptores de PAMP en tejidos oculares, 586*t*
mecanismos de inmunoprivilegio ocular en córnea y cámara anterior, 578*f*
neuroinmunoendocrinológica, 314-333
inmunomoduladores, 555-557
inmunoprecipitación, 184-185
monoclonal(es), 13, 169-172
modulación a través de, 199-201
obtención de, 171
paratopo, 174-181, 184
especificidad y, 177-178
valencia, 176-177
Innate Lymphoid Cells (ILC), 25
insomnio familiar fatal, 659
Instituto Pasteur, 7
integrinas, 198-200
interacciones neuroendocrinoinmunológicas (INEI), 314
estrés e, 323-325*r*
cambios moleculares inducidos por el tratamiento con ISRS, 424
depresión mayor, 324, 325*f*
el uso de inmunomoduladores, 325
mecanismo humoral, 320-321
mecanismo neural, 318-320
interferones, 275*t*, 283-284, 275*t*, 448-449, 513
interleucinas, 267-275*t*
efectos inmunorreguladores, 276-283
intervención inmunológica, 4
isotipo, cambio de, 308
Isquemia-reperfusión, 101
ITIM, véase *Immunoreceptor Tyrosinebased Inhibitory Motif*

J
Jenner, Edward, 5-6
Jerne, Niels K., 13
Jetsy, Benjamin, 5

K
Kabat, Elvin A., 13
Kaj, Niels, 11
Killer Immunoglbulin-like Receptors (KIR), 25
KIR, véase *Killer Immunoglbulin-like Receptors*
Koch, Robert, 7
bacilo de, 7
fenómeno, 377-378
Köhler, Georges, 13, 169

L
Lactobacillus bulgaricus, 158
lámina propia, 59, 61-*64*, 66-69, 166
Landstainer, K., 9, 156
Latinoamérica, infecciones bacterianas más frecuentes, 442-446
LBPA, véase *Lysobisphosphatidic Acid*
lectinas
activación del complemento vía, 91-92
tipo C, superfamilia, 79-81
Lederberg, Joshua, 12
lesión tisular, respuestas de macrófagos, 123*f*
leucemia
linfoblástica aguda, 646
mieloide aguda, 646
leucocitos, citocinas en la diferenciación de, 290-296
leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides (HDLS), 644
linfocitos,
defecto de apoptosis, 393-394
homing de, 70-71
recirculación de, 70
linfocitos B, 11, 20, 27, 240-257, 298-300
activación, 252-255
antígenos, respuestas contra, 246-247
autolimitación de la respuesta, 254-255
cooperación T-B, 298-313
desarrollo, 241*f*
funciones inmunorreguladoras, 256-257
interacción T-B, Tfh, 303-312
maduros, subpoblaciones, 245
memoria inmunológica, 251-252
naïve, 247, 250, 252, 256
maduración, 244-245
proliferación, 307-308
receptores
coestimuladores, 255
repertorio diverso, 242-243
reconocimiento antigénico, 192-193
respuesta humoral, 245-251
respuesta inmunológica adaptativa humoral, y, 29-30
respuestas efectoras, 248*t*
señalización de, 193-198
tolerancia inmunológica, 255-257
linfocitos T, 9, 11, 20, 218-239
activación, 232-234, 237
CD28, anticuerpo contra, 195*r*
citotóxicos, 226
clasificación según TCR, 219-226
cooperación T-B, 298-313
cooperadores, 221-226
interacción T-B, Tfh, 303-312
linfopoyesis
en humano, 227*f*
en ratón, 228*f*
maduración en timo, 229-231
memoria, generación de, 237-238
moléculas de coseñalización, 197*t*
morfología, 219*f*
naïve, 224-225, 232, 238
NKT, 226-
ontogenia, 226-229
respuesta inmunológica adaptativa celular, y, 27-28
señalización de, 193-198
selección
negativa, 231
positiva, 229-231
sinapsis inmunológica, 234-236
subpoblaciones, fenotipo, 223*t*
Treg, 223-225, 344
linfocitos Tαb, 27, 221
linfocitos Tc, 25
$CD8^+$
respuesta inmunológica adaptativa celular, y, 29
linfocitos Tγd, 25, 84, 226
linfocitos Th, 12
$CD4^+$, 28-29
contraparte innata, 25
cooperación celular, 28-29
interacción T-B, Tfh, 303-312
respuesta a antígenos dependientes de, 308
Linfohistiocitosis, 393
Linfopoyesis
en humano, 227*f*
en ratón, 228*f*
lípidos en resolución de inflamación, 122-123
liposomas, 157
lisis, 8
Loeffler, 7
lupus eritematoso sistémico, 32, 101, 431-432*r*
(OMIM: 605218), 664
(OMIM: 610927), 634
6 (OMIM: 609939), 633
lupus eritematoso sistémico (OMIM: 152700), 635, 61, 648, 661
Lysobisphosphatidic Acid (LBPA), 236

M
MAC, véase *Membrane Attack Complex*
MacFarlane Burnet, Frank, 12
macrófagos, 24
macroglobulinemia de Waldenström, 169
macropinocitosis, 146
Madsen, 9
Maitland, Charles, 4
Major Histocompatibility Complex (MHC), 11,186-190, 197-199, 202-217
biosíntesis del, 143*f*
clase I, 25, 204-205
estructura tridimensional, 205*f*
niveles de expresión, 207
clase II, 205-206
niveles de expresión, 207
organización genómica, 203-204
transcripción, regulación de la, 206-209
MALT, véase tejido linfoide asociado a las mucosas
Mantoux, Charles, 10
marcha atópica, 346
mastocitos, 343
MDA-5, véase *Melanoma differentiation-associated protein 5*
Medawar, Peter, 12, 18
mediadores inflamatorios, 113-116
médula ósea, 43-45
Melanoma differentiation-associated protein 5, 75
Membrana amniótica, usos terapéuticos
corte transversal de membrana amniótica, 576*f*
en la reparación de la superficie ocular, 576-577*r*
uso clínico, 577*f*
Membrane Attack Complex (MAC), 26, 93-95
memoria
generación de, en linfocitos T, 237-238
inmunológica, 20-*21*, 30-31
en linfocitos B, 251-252
Metchnikoff, Ilya, 8
Metodologías experimentales aplicadas a la inmunología, 618-631
aplicación para la caracterización de anticuerpos, 629*r*
MHC, véase *Major Histocompatibility Complex*
microbiota, 37, 73
microfold, 62
mieloma múltiple, 169
Miller, Jacques, 12

booksmedicos.org

Milstein, César, 13, 169
mimetismo funcional, 125
Mitchison, Avrion, 12
moléculas
accesorias, regulación, 198-199
de adhesión, 114-115
monocitopoyesis, 41
movilidad conformacional,
Mycobacterium bovis, 10, 437
Mycobacterium leprae, 437, 438
Mycobacterium tuberculosis, 7, 69, 157, 437, 438

N

NADPH oxidasa, 140, 147
NALT, véase *Nasopharynx Associated Lymphoid Tissue*
Nasopharynx Associated Lymphoid Tissue (NALT), 62, 65-66, 68
NET, véase *Neutrophil-Extracellular Tap*
neurotransmisores
citocinas, efectos en los, 327-330
en resolución de inflamación 123-124
neutrofilia hereditaria, 644
neutropenia(s)
cíclica, 395
congénita grave, 394-395
Neutrophil-Extracellular Tap (NET), *23*, 84-85
niños grises, enfermedad de los, 138
NKG2A, 25
NLR, véase *NOD Like Receptors*
NMR, véase *Nuclear Magnetic Resonance*
NOD Like Receptors (NLR), 23, 75
Nossal, Gustav, 12
Nuclear Magnetic Resonance, 176

O

opsonización, 8
órganos linfoides
primarios, 43-53
secundarios, 53-71
osteoporosis autosómica
recesiva 2, 7, 662
ovarios, 424
oxidasa fagocítica, 140

P

P38, 329-330
PAMP, véase *Pathogen-Associated Molecular Patterns*
páncreas, 424
paraplejia espástica (SPG1), 652
parásitos, 488-491
intestinales, 491-493
tisulares, 493-495
paratopo, 174-181, 184
especificidad y, 177-178
Pasteur, Luis, 5
Pasteurella multocida, 6
Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMP), 19-20, 22-25, 74, 76, 80-81, 133
patologías asociadas con clasificación CD
accidente cerebrovascular isquémico (ISCHSTR), 647
acidosis tubular renal distal autosómica dominante
(AD-dRTA), 660
con anemia hemolítica (dRTA-HA), 660
acropigmentación reticulada de Kitamura (RAK)
agamaglobulinema 2 (AGM2), 653
agammaglobulinemia 3 (AGM3), 640
agammaglobulinemia 6 (AGM8), 640
agenesia del cuerpo calloso (ACCPX), 652
anemia hemolítica mediada por CD59 con o sin polineuropatía (HACD59), 637
antígeno asociado a melanomas (MLA1), 638
artritis reumatoide, 667
calcificación de las articulaciones y arterias (CALJA), 639
cáncer
de mama, 651
de próstata (PC), 640, 655
de pulmón, 653
candidiasis mucocutánea familiar (CANDF5), 657
carcinoma
de células escamosas de cabeza y cuello, 662
hepatocelular (HCC), 658
colitis ulcerativa, 661
complicaciones microvasculares de diabetes (MVCD3), 647
deficiencia
2 de IgA, 663
de Adhesión Leucocitaria tipo 1, 634
de glicoproteína IV plaquetaria, 635
en respuesta de linfocitos T 661
familiar de CD8, 633
degeneración macular relacionada con la edad, 10 (ARMD10), 665
diabetes mellitus
dependiente de insulina, 634
tipo II con acantosis *nigricans* A(IRAN-A), 657
tipo II, 657
dependiente de insulina (IDDM12), 648
dependiente de insulina (IDDM22), 654
disfunción del metabolismo del surfactante pulmonar 4, 644
disgenesia tubular renal (RTD), 647
distrofia de conos y bastones 12 (CORD12), 646
distrofia muscular ocular (MCDR2), 646
eliptocitosis tipo 4 (EL4), 660
encefalitis tipo 2 por virus del herpes simple, 665
encefalopatías espongiformes con características neuropsiquiátricas (SENF), 659
enfermedad(es)
atípicas (IGER), 645
celíaca (CELIAC3), 648
de Alzheimer (AD), 647
de Alzheimer (AD18), 649
de Creutzfeldt-Jakob (CJD), 659
de Huntington (HDL1), 659
de Paget del hueso 2, 662
de Stargardt (STGD4), 646
inflamatoria intestinal (IBD25), 656
inflamatoria intestinal (IBD28), 656
inflamatoria intestinal y de la piel de inicio neonatal (NISBD), 649
pulmonar intersticial, síndrome nefrótico y epidermólisis bullosa congénitos, 636
renal quística medular (MCKD1), 658
epidermolisis bullosa
benigna atrófica generalizada, 644
letal con atresia pilórica (OMIM: 226650), 644
letal con atresia pilórica (OMIM: 226730), 637
pretibial con nefropatía y sordera, 648
esclerosis múltiple
(OMIM: 126200), 634, 636
(OMIM: 614810), 644
tipo 3 (MS3), 645
tipo 4 (SPH4), 660
expansión de la osteolisis familiar, 662
fenotipo nulo del sistema sanguíneo
Lutheran [Lu(null)], 660
glutationuria (GLUTH), 658
hemangioma capilar infantil, 668
hemorragia intracerebral (ICH), 647
hepatitis C (HCV), 654
hidrocefalia debida a estenosis congénita (HSAS), 652
hipertensión esencial, 637
hipoglucemia hiperinsulinémica familiar tipo 5 (HHF5), 657
histiocitosis de células de Langerhans con deficiencia con gránulos de Birbeck (LC), 656
ictus isquémico (ISCHSTR), 638
inmunodeficiencia
(IMD30), 656
16 (IMD16), 646
18, 632
19, 632
27A
27B, 644
combinada
ligada al X (CIDX), 646
severa (T(–)B(+)NK(+) SCID)
severa autosómica, recesiva de células T(–)/B(+)/NK(+), 636
común variable 2, 663
común variable 3, 634
común variable 4, 663
común variable 5, 634
común variable 6; (CVID6), 640
común variable 7, 634
común variable tipo 1, 664
con hiper-IgM 3, 635
severa combinada
autosómica recesiva T, 632
ligada al X (SCIDX1), 646
insomnio familiar fatal, 659
leucemia
linfoblástica aguda, 646
mieloide aguda, 646
leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides (HDLS), 644
lupus eritematoso sistémico
(OMIM: 152700), 635, 61, 648, 661
(OMIM: 605218), 664
(OMIM: 610927), 634
6 (OMIM: 609939), 633
neutrofilia hereditaria, 644
osteoporosis autosómica
recesiva 2, 662
recesiva 7, 662
paraplejia espástica (SPG1), 652
proteinosis alveolar pulmonar (PAP), 646
respuesta atípica a IgE (IGER), 638
retinosis pigmentaria 41 (RP41), 646

booksmedicos.org

retraso mental ligado al X tipo 58 (MRX58), 659
síndrome
autoimmune linfoproliferativo 1B (ALPS1B), 643
C (CSYN), 643
de Barrett (BE), 655
de Donohue (leprechaunismo), 657
de Gerstmann-Sträussler-Scheinke (GSD), 659
de Inmunodeficiencia con hiper-IgM Tipo 1 (HIGM1), 648
de MASA, 652
de Rabson- Mendenhall (RMS), 657
de WHIM (WHIMS), 653
linfoproliferativo 2, 635
linfoproliferativo autoinmune 1B (ALPS1B), 653
periódico asociado al receptor del TNF-α, 644
Rh-nulo (RHN), 661
urémico hemolítico atípico
urémico hemolítico atípico 2, 636
urémico hemolítico atípico 2 tipo 6 (AHUS6), 647
sistema sanguíneo
Duffy, 660
Kell (KEL), 660
Lutheran (LU), 660
P, 640
Rh (RHE), 660, 661
susceptibilidad
a Kuru, 659
a malaria, 660
a *Mycobacterium tuberculosis*, 656
al virus de hepatitis B (HBV), 656
al virus de inmunodeficiencia humana (HIV-1), 653, 656
al virus del dengue, 656
mendeliana a enfermedades por micobacterias (MSMD), 656
tiroiditis de Hashimoto (HT), 648
trastorno hereditario de la función plaquetaria (BDPLT16), 637
tromboastenia de Glanzmann, 636, 637
trombocitopenia aloinmune neonatal (NAIT), 637
trombofilia debida a defecto de trombomodulina (THPH12), 647
tumorgénesis neuroblastoma, 661
virus del Nilo occidental (WNV), 654
patrolling monocytes, 24
Pattern Recognition Receptors (PRR), 19-21, 23, 27, 74-75, 133
citoplasmáticos, 75
membranales, 75-81
séricos, 81-82
penicilina, 9
pentraxinas, 81-82
péptidos
catatónicos, 141
transporte desde citosol, 213-214
variación conformacional, 177*f*
peróxido de hidrógeno, generación, 148
Pfeiffer, Richard Friedrich Johannes, 8
Pirquet, Clemens von, 10
pleiotropismo de citocinas, 265-266
pocket, 177
polímeros sintéticos, 157
Porter, Rodney, 12, 160
Portier, Paul, 9
precursor linfoide común, véase *Common Lymphoid Progenitor*
proteasas, inhibidores, 122
proteína(s)
antigénicas y E/S, 496
CD40, 196-198
inmunomoduladoras, 496
PD1-PDL, 195-196
que causan deprivación de nutrientes, 141-142
proteinosis alveolar pulmonar (PAP), 646
PRR, véase *Pattern Recognition Receptors*

Q

quimiocinas, 117, 275t, 286-289
quimiotaxis, 117, 139*f*, 144*r*, 148

R

rabia, vacuna, 6
RAG, véase *Recombinase Activating Genes*
rapamicina, inhibidores, 541-542
Reactive Nitrogen Species (RNS), 24, 137, 140
Reactive Oxygen Species (ROS), 24, 137, 140
reactividad cruzada, 155
reaginas, 10
receptores
asociados de la internalización, 133-134
de cuerpos apoptóticos, 134-135
de péptidos formilados, 81
para el Fc de anticuerpos, 82
scavenger, 79-81
tipo NOD (NLR), 23, 75
tipo RIG, 23, 75
tipo TLR, 75-79
recirculación de linfocitos, 70
Recombinase Activating Genes (RAG), 16
funcionamiento en recombinación, 221*f*
reconocimiento antigénico, 182
reentrada cíclica, 307
reflejo vagal antiinflamatorio, 321*f*
regiones determinantes de complementariedad, véase *Complementarity Determining Regions*
Regulación neuroinmunoendocrina, 314-333
respuesta atípica a IgE (IGER), 638
respuesta inflamatoria, 97-98, 107-109, 116-119
condiciones de inicio, 110
efectores, 116
fallas en resolución, 124-129
inductores celulares, 112-113
inductores tisulares, 111-112
inductores y sensores, 110-111
mediadores, 113-116
reparación tisular, alteraciones, 129-131
resolución, 119-124
respuesta inmunológica, 18-36
activa artificial, 21
activa natural, 21
adaptativa, 19, 27-30
citocinas asociadas, 259*t*
complemento y, 96-98
humoral, linfocitos B y, 29-30
bacterias, a, 434-447
extracelulares, 435-437
intracelulares, 437-440
Latinoamérica, infecciones más frecuentes, 442-446
mecanismos de evasión, 440-442
características generales, 19, 20*f*
cerebro, comunicación con, 321-330
embarazo, en, 588-598
factores fisiológicos, 33-36
fases, 30-31
helmintos, a, 488-507
antihelmínticos, resistencia, 503-504
antiparasitarios, 500-503
mecanismos de evasión, 495-500
parásitos, 488-491
parásitos intestinales, 491-493
parásitos tisulares, 493-495
hongos, a, 472-487
activación, 474-478
candida sp, 484
mecanismos de evasión, 478-481
serodiagnóstico, 481-485
vacunas, desarrollo, 485-486
implicaciones clínicas, 31-33
innata, 19, 21-27, 72-85
citocinas asociadas, 259*t*
humoral, 25-27
mecanismos de reconocimiento, 73-85
modulación de la, 199-201
participación de los interferones tipo I, 450*f*
pasiva artificial, 21
pasiva natural, 21
trasplantes, en, 526-539
estudios donador-receptor, 531-532
inmunosupresión, terapia, 535-537
mecanismos de respuesta, 532-534
rechazo, 534-535
terapia de inducción, 538
tumores, a, 508-525
virus, a, 448-471
células dendríticas en, 453-458
humoral, 458-459
interferón, 448-449
mecanismos de evasión, 459-467
modulación viral, 467-468
reconocimiento viral, 449-453
vacunación, 468-471
respuesta quimiotáctica, 148
restricción genética, 13
restricción del sueño y respuesta inflamatoria sistémica, 317*f*
retinosis pigmentaria 41 (RP41), 646
retraso mental ligado al X tipo 58 (MRX58), 659
Richet, Charles R., 9
RIG-1 Like Receptors (RLR), 23, 75
rinitis, 348-349
RLR, véase *RIG-1 Like Receptors*
RNS, véase *Reactive Nitrogen Species*
rolling, 23
ROS, véase *Reactive Oxygen Species*
Roux, Pierre Paul Émile, 7

S

sales minerales, 157
salmonela, 8
anticuerpos contra, 11
Scatchard, gráfica de, 180
scavenger, receptores, 79-81
Schick, Bela, 10
Schistosoma mansoni, 72
segmento proximal, 207-208
segmentos genéticos que codifican para la región constante, véase *Immunoglobulin Heavy Constant Genes*

booksmedicos.org

selección clonal, teoría de la, 12
señalosoma LAT, 232
sepsis, 102-103
regulación inapropiada, 125-127
seroterapia, 7
serotonina, 327
SGD, véase *Specific Granule Deficiency*
Shibasaburō, Kitasato, 7
Siglecs, 82
Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT3), 168
síndrome(s)
autoimmune linfoproliferativo 1B (ALPS1B), 643
autoinflamatorios, 128
C (CSYN), 643
Chédiak-Higashi, 138-139
de Barrett (BE), 655
de Donohue (leprechaunismo), 657
de Gerstmann-Sträussler-Scheinke (GSD), 659
de Inmunodeficiencia con hiper-IgM Tipo 1 (HIGM1), 648
de MASA, 652
de Rabson- Mendenhall (RMS), 657
de WHIM (WHIMS), 653
Goodpasture, 365
Griscelli, 393
hiper-IgE, 390-391
linfoproliferativo 2, 635
linfoproliferativo autoinmune 1B (ALPS1B), 653
linfoproliferativo autoinmune, 393-394
periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS), 392
periódico asociado al receptor del TNF-α, 644
poliglandulares autoinmunes, 424
Rh-nulo (RHN), 661
urémico hemolítico atípico
2, 636
tipo 6 (AHUS6), 647
Wiskott-Aldrich, 388-389
sistema inmunológico
de Mucosas Común (SIMC), 63, 69
sueño y, 316-318*r*
sistema sanguíneo
Duffy, 660
Kell (KEL), 660
Lutheran (LU), 660
P, 640
Rh (RHE), 660, 661
SLE, véase *Systemic Lupus Erythematosus*
Snell, George, 11, 202-203
Specific Granule Deficiency (SGD), 144-145
splicing, 142, 245
Staphylococcus aureus, 435
STAT3, véase *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*
Streptococcus pyogenes, 169, 182-183
sueño y sistema inmunológico, 316-318*r*
suero, enfermedad del, 10
superóxido, producción de, 147-148
susceptibilidad
a Kuru, 659
a malaria, 660
a *Mycobacterium tuberculosis*, 656
al virus de hepatitis B (HBV), 656
al virus de inmunodeficiencia humana (HIV-1), 653, 656
al virus del dengue, 656
mendeliana a enfermedades por micobacterias (MSMD), 656
switch de anticuerpos, 308
Systemic Lupus Erythematosus (SLE), 32

T
T-Cell Coestimulator, 194
T-Cell Receptor (TCR), 16, 186
CD3, relación con el, 189
composición, 220*f*
estructura, 187-188
Taenia
crassiceps, 493, 500
solium, 492-493
Talmage, David, 12
TCR, véase *T Cell Receptor*
tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), 61-69
tejido linfoide asociado al tubo digestivo (GALT), 43, 62-63, 65-67, 70-71
teoría de,
la red idiotipo-antiidiotipo, 11
la selección clonal, 12
testículos, 424
TGN1412, 195
timo, 46-53
arquitectura, 229-231
linfocitos T, maduración en, 229-231
tiroides, 424
tiroiditis de Hashimoto (HT), 280, 648
tirosina-cinasa de Bruton (Btk), 168
TLR, véase *Toll Like Receptors*
TNF, véase *Tumor Necrosis Factor*
tolerancia, 12, *20*
alergia y, 343
Toll Like Receptors (TLR), 23
Tonegawa, Susumu, 13
tonsilas, 62, 65
toxina
botulínica, 7
diftérica, 7
tetánica, 7
transductor de señales y activador de la transcripción 3, véase *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*
trasplante(s)
alogénico, moléculas del HLA, 210
indicaciones, 528-531
respuesta inmunológica a, 526-539
estudios donador-receptor, 531-532
inmunosupresión, terapia, 535-537
mecanismos de respuesta, 532-534
rechazo, 534-535
terapia de inducción, 538
tipos de, 528
trastorno hereditario de la función plaquetaria (BDPLT16), 637
trogocitosis, 236
tromboastenia de Glanzmann, 636, 637
trombocitopenia(s)
aloinmune neonatal (NAIT), 637
inmunes, 363-365
trombofilia debida a defecto de trombomodulina (THPH12), 647
tuberculina, 10
reacción, 373-374
tuberculosis, 7
Tumor Necrosis Factor (TNF), 23, 284-285, 296*f*
tumores, respuesta inmunológica a, 508-525
antígenos específicos, 511-512
inmunidad adaptativa, 515-520
inmunoterapia, 521-525
inmunovigilancia, 509-511
innata, 512-515
interferones, 513
tumorgénesis neuroblastoma, 661

V
Vaccinia virus, véase Virus vacuna
vacuna(s), 5, 546-548
antígenos, selección para, 158-159
producción de, 33
rabia, 6
vacunología estructural, 158
valencia, 176-177
variola, 5
variolización, 4
vasos linfáticos, 53
vía
humoral, 320-321
neural, 318
Vibrio cholerae, 8
viruela, 4
virus
de inmunodeficiencia humana (VIH), 158
del Nilo occidental (WNV), 654
infección por HIV, 405-407, 464-466*r*
respuesta inmunológica, 448-471
células dendríticas en, 453-458
humoral, 458-459
interferón, 448-449
mecanismos de evasión, 459-467
modulación viral, 467-468
reconocimiento viral, 449-453
vacunación, 468-471
vitamina
A, 399
D, 399

W
Waldenström, macroglobulinemia de, 169
Western Blot, 621-622, 623*f*
Wiskott-Aldrich, síndrome, 388-389
Witebsky, Ernst, 11
Wu, Tai Te, 13
Wuchereria bancrofti, 493-494

X
xenoantígenos, 152-153

Y
Yersin, Alexandre, 7
yodo radiactivo, 427

Z
Zinc, 399-400
Zinkernagel, Rolf, 13
zónula *adherens*, 72

booksmedicos.org